

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



HEMANGIOSSARCOMA NA BASE DO CORAÇÃO EM CÃO: REVISÃO RETROSPECTIVA A
PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

MARIANA AMADOR SOARES

ORIENTADOR:
Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

2021

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



HEMANGIOSSARCOMA NA BASE DO CORAÇÃO EM CÃO: REVISÃO RETROSPECTIVA A
PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

MARIANA AMADOR SOARES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro

VOGAIS:

Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís
Doutora Lisa Alexandra Pereira
Mestrinho

ORIENTADOR:

Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Mariana Amador Soares

Título da Tese ou
Dissertação: Hemangiossarcoma na base do coração em cão: revisão retrospectiva a propósito de um caso clínico.

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2021

Designação do curso
de Mestrado ou de
Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- ☒ Clínica ☐ Produção Animal e Segurança Alimentar
☐ Morfologia e Função ☐ Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBÓA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 11 de Junho de 2021

Assinatura: Mariana Amador Soares

Agradecimentos

Ao Professor Sales Luís pela oportunidade de estágio, pela passagem constante de conhecimento, pela simpatia, apoio e sentido de humor constantes. Foi um prazer e um orgulho poder estagiar consigo.

À Dra. Patrícia Sales Luís pelas oportunidades de discussão de casos, pela disponibilidade, pelo à vontade e pelo apoio. À Dra. Ana Rita Santos pelas conversas animadas, pelos momentos de pânico conjuntos, pela confiança, entusiasmo e carinho. À Raquel Correia pela boa disposição e pelo sorriso sempre presente.

Às várias pessoas que me acompanharam em diversos estágios extra-curriculares ao longo destes 6 anos de curso, mas em especial, à Dra. Ana Torrado pelos conselhos preciosos, pelo exemplo que é para mim e pelo apoio em todas as pequenas etapas pelas quais passei até me tornar uma “doc”, à minha Octávia Correia pelo apoio incondicional e carinho constante, à Dra. Bárbara Ferreira por me deixar que a chateie com casos da clínica e da minha vida todas as semanas e, por fim, à Dra. Silvina Magno e à Dra. Susana Mendes pelo apoio e por todas as oportunidades de “pôr a mão na massa”.

Ao Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária e ao Laboratório de Patologia do Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, em especial à Dr. Madalena Monteiro pela disponibilidade e pela ajuda na obtenção de dados.

Aos meus colegas, à comissão de finalistas, aos meus afilhados e em particular ao meu “buddy”, Miguel Carvalho. Obrigada por todos os momentos de desespero, todos os esclarecimentos de dúvidas às quais nenhum de nós sabia responder, todas as conversas ao pé das motas, todas as festas em que foste o meu encosto, todas as lágrimas e sorrisos e todas as alcunhas com as quais o meu “Miguelito” teve que lidar.

À minha família e em especial à minha mãe por todas as discussões de casos, pelo entusiasmo constante pelas cirurgias realizadas ao longo do estágio, por todos os convites para participar em cirurgias e pelo esforço por ficar quieta enquanto eu faço coisas. Peço desculpa à minha irmã Marta, que teve de lidar com duas veterinárias a discutir cirurgias, casos clínicos e anatomia à hora do jantar, durante seis longos anos.

Ao meu namorado, Gil, que me acompanhou nestes que foram os anos mais difíceis da minha vida, por todas as tardes de estudo, por toda a força, todos os abraços, todas as lágrimas que limpou nos momentos de desespero e acima de tudo pelo amor incondicional que me fez sentir. Sem ti não teria conseguido sobreviver a 96 exames.

Hemangiossarcoma na Base do Coração em Cão: Revisão Retrospectiva a Propósito de um Caso Clínico

Resumo

Os hemangiossarcomas, embora em geral pouco frequentes, são as neoplasias de origem cardíaca mais frequentes nos canídeos domésticos. Este tipo de neoplasia está associado a sinais clínicos pouco específicos ou ausência de sinais clínicos, sendo normalmente diagnosticada em contexto de urgência, quando provoca tamponamento cardíaco. O diagnóstico neste contexto é geralmente tardio, o que piora o prognóstico dos doentes, uma vez que a metastização precoce é uma característica comum deste tipo de neoplasia.

Existem várias abordagens terapêuticas para a neoplasia em causa, sendo as de maior destaque a cirúrgica e a quimioterápica, complementadas nos últimos anos por vários estudos sobre o potencial terapêutico de novos fármacos como os inibidores da angiogénese ou os inibidores das metaloproteinases da matriz.

Este trabalho foca-se na descrição de um caso de um canídeo fêmea, cruzado de Labrador Retriever, com 6 anos de idade, que foi referenciado para consulta de cardiologia após um episódio de tamponamento cardíaco. O animal foi diagnosticado através de ecocardiografia com uma massa no átrio direito do coração e foi realizada a sua extirpação cirúrgica. A massa foi enviada para o laboratório de histopatologia que concluiu que se tratava de um hemangiossarcoma.

Foi ainda realizado, complementarmente, um pequeno estudo de prevalência deste tipo de neoplasia, dos sinais clínicos associados à mesma, dos locais de metastização preferenciais, assim como das idades, sexo e raça dos indivíduos sujeitos a análise histopatológica pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária e pelo Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária.

Concluiu-se que os dados obtidos no estudo retrospectivo corroboram a maioria da literatura veterinária disponível, contrastando apenas a nível da prevalência de cães da raça Golden Retriever. Esta raça é referenciada como uma das mais representadas em estudos sobre hemangiossarcomas, no entanto nenhum animal desta raça foi analisado neste trabalho. Em relação ao caso clínico apresentado, este decorreu de acordo com o expectável neste tipo de neoplasia, com um desfecho negativo apesar do sucesso cirúrgico provisório.

Palavras-Chave: Hemangiossarcoma, Cirurgia, Cão, Neoplasia

Hemangiosarcoma on the Base of the Heart in Dog: Retrospective Revision about a Clinical Case

Abstract

Hemangiosarcomas are in general not very frequent in dogs, however they are the most frequent form of primary cardiac tumor. This neoplasia is associated with many nonspecific clinical signs, or no signs at all, so it is usually diagnosed in an emergency scenario, when it causes cardiac tamponade. The diagnosis in this type of situation is usually late and that worsens the prognosis since this kind of tumor is known for its early metastization.

There are various approaches to this neoplasia, being that surgery and chemotherapy are the most frequent and well known. Nevertheless, in the past few years, studies have been done on new potential beneficial drugs like angiogenesis inhibitors or matrix metalloproteinases inhibitors.

This thesis focuses on the description of a clinical case of a female dog, Labrador Retriever crossed breed, 6 years old, which was referenced to the clinic for a cardiology appointment after an episode of cardiac tamponade. The animal was diagnosed using echocardiography with a right atrium mass and a surgical removal was performed. The mass was sent to pathology and it was diagnosed as an hemangiosarcoma.

As a complement to this work, a small retrospective study was also done on the prevalence of this kind of tumor, the clinical signs associated with it and the most frequent metastization points, as well as the ages at which the dogs were diagnosed, their sex and breed. This study was made with data from the Pathology Laboratory from the Faculty of Veterinary Medicine of Lisbon University and the Nacional Institute for Agrarian and Veterinary Investigation.

It was concluded that the data from the retrospective study supports the majority of veterinary literature about this topic, however no Golden Retriever dog was analyzed even though it is described as one of the most common breeds to have hemangiosarcomas. Regarding the case report presented in this thesis, it developed in a predictable way, with a negative outcome in spite on the provisional surgical success.

Key words: Hemangiosarcoma, Surgical operations, Dog, Neoplasms

Índice

Agradecimentos	v
Hemangiossarcoma na Base do Coração em Cão: Revisão Retrospectiva a Propósito de um Caso Clínico.....	vii
Resumo.....	vii
Hemangiossarcoma on the Base of the Heart in Dog: Retrospective Revision about a Clinical Case.....	viii
Abstract.....	viii
Índice de Gráficos	xi
Índice de Tabelas	xi
Índice de Figuras.....	xi
Lista de Anexos.....	xii
Abreviaturas	xi
1. Introdução	1
2. Relatório de Estágio	2
2.1. Clínica Veterinária Benavet Terraços da Ponte	2
2.2. Atividades desenvolvidas	2
2.3. Casuística	3
2.3.1. Casuística das Consultas	3
2.3.2. Casuística Cirúrgica	6
2.3.3. Exames Complementares	7
3. Revisão Bibliográfica	8
3.1. Revisão Anatômica	8
3.2. Hemangiossarcoma	10
3.2.1. Epidemiologia	12
3.2.2. Apresentação e Sinais Clínicos	12
3.2.3. Diagnóstico	13
3.2.4. Estadiamento	15
3.2.5. Terapêutica	16
3.2.5.1. Terapêutica de emergência.....	16

3.2.5.2.	Cirurgia	16
3.2.5.3.	Radioterapia.....	17
3.2.5.4.	Tratamento Médico	17
3.2.5.5.	Quimioterapia.....	17
3.2.5.6.	Tratamentos Coadjuvantes	19
3.2.6.	Prognóstico	21
4.	Caso de hemangiossarcoma na base do coração em <i>Canis lupus familiaris</i>	22
4.1.	Introdução	22
4.2.	Objetivo.....	22
4.3.	Materiais e Métodos	22
4.3.1.	Caso Clínico	22
4.3.2.	Estudo Retrospectivo	28
4.4.	Resultados	28
4.4.1.	Caso clínico	28
4.4.2.	Estudo Retrospectivo	31
4.5.	Discussão	33
4.5.1.	Caso clínico	33
4.5.2.	Estudo Retrospectivo	37
5.	Conclusão.....	41
	Bibliografia	43
	Anexos	48

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Distribuição percentual das espécies de animais observadas em consulta durante o período de estágio.....	3
Gráfico 2: Distribuição por sexo dos canídeos e felídeos observados em consulta durante o período de estágio.....	4
Gráfico 3: Distribuição etária dos canídeos e felídeos observados em consulta durante o período de estágio.....	4
Gráfico 4: Distribuição das consultas realizadas durante o período de estágio	5
Gráfico 5: Distribuição das consultas de especialidade realizadas durante o período de estágio.	6
Gráfico 6: Distribuição das cirurgias realizadas durante o período de estágio	6
Gráfico 7: Distribuição percentual dos exames complementares de diagnóstico realizados ou requisitados durante o período de estágio.....	7
Gráfico 8: Distribuição do sexo dos animais com hemangiossarcoma.....	31
Gráfico 9: Distribuição das raças dos animais com hemangiossarcoma.....	31
Gráfico 10: Distribuição de idades dos cães com hemangiossarcoma	32
Gráfico 11: Causa de morte dos animais com hemangiossarcoma	32
Gráfico 12: Distribuição dos órgãos com presença de metástases em animais com hemangiossarcoma	33

Índice de Tabelas

Tabela 1: Estadiamento dos hemangiossarcomas com base no tumor primário, envolvimento linfático e metastização. Adaptação de Mulin and Clifford 2019.	16
Tabela 2: Representação esquemática de três esquemas quimioterápicos.....	18

Índice de Figuras

Figura 1: Esquema representativo da principal vasculatura torácica de um carnívoro. Adaptação de Ghoshal 1981.	10
Figura 2: Identificação do nervo frénico previamente à incisão do pericárdio. Original	24
Figura 3:Esquema ilustrativo da pericardiectomia subtotal. Adaptação de MacPhail 2013. ..	25
Figura 4: Representação da auriclectomia	25

Figura 5: Imagem dos pontos entre o terceiro e quinto EIC antes do encerramento do tórax. Original.....	26
Figura 6: Imagens da ecocardiografia realizada a 12 de outubro. Imagens cedidas pela Clínica Veterinária Benavet	29
Figura 7: Massa associada ao átrio direito. Original.	30
Figura 8: Massa extirpada com bisturi cabo nº4 para escala. Original.	30

Lista de Anexos

Anexo I: Relatório de Histopatologia referente ao caso clínico apresentado

Anexo II: Tabela referente a todos os animais com HSA analisados no estudo retrospectivo

Anexo III: Tabela referente a todos os animais com tumores cardíacos não correspondentes a HSA analisados no estudo retrospectivo

Abreviaturas

A- Dacarbazina

AV- Atrioventricular

BID- *bis in die* (duas vezes por dia)

C- Ciclofosfamida

CID- Coagulação Intravascular Disseminada

CRI- Constant Rate Infusion

cm- Centímetros

Cx- Cirurgia

D- Doxorubicina

ECG- Eletrocardiograma

EIC- Espaço intercostal

FMV- Faculdade de Medicina Veterinária

G- Gauge

HSA- Hemangiossarcoma

IM- Intra-Muscular

INIAV- Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária

IV- Intra-Venosa

Kg- Kilogramas

M- Metástases

M₁- O-desmetil tramadol

M₂- N-desmetil tramadol

mg- Miligramas

ml- Mililitros

mm- Milímetros

N- Linfonodos

OVH- Ovariohisterectomia

PAAF- Punção Aspirativa com Agulha Fina

PO- *per os* (por via oral)

SA- Sinoatrial

SC- Subcutâneo

SNC- Sistema nervoso central

T- Tumor

TC- Tomografia computadorizada

TID- *ter in die* (três vezes por dia)

V- Vincristina

α - Alfa

β - Beta

♀- Fêmea

♂- Macho

®- Marca registrada

%- Por cento

1. Introdução

Esta tese foi realizada com base no estágio curricular realizado na clínica veterinária Benavet Terraços da Ponte, sob orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís.

Este trabalho é constituído inicialmente pela apresentação de um relatório de estágio, que inclui um resumo sobre a clínica veterinária, seguido de uma pequena análise estatística sobre a casuística acompanhada durante o período de estágio.

Seguidamente, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre hemangiossarcomas e, finalmente, foi apresentado o trabalho focal desta tese com o tema “Hemangiossarcoma na Base do Coração em Cão: Revisão Retrospectiva a Propósito de um Caso Clínico”, cujo objetivo incluiu a descrição de um caso clínico acompanhado no período de estágio, associado a uma análise estatística sumária de dados relacionados com neoplasias cardíacas, particularmente hemangiossarcomas, obtidos a partir de dois laboratórios de anatomohistopatologia, o Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade de Lisboa e o Laboratório de Patologia do Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária (INIAV).

2. Relatório de Estágio

2.1. Clínica Veterinária Benavet Terraços da Ponte

O estágio curricular foi realizado na clínica Benavet Terraços da Ponte, tendo início a 1 de setembro de 2020 e término a 12 de fevereiro de 2021.

A Benavet Terraços da Ponte é uma clínica de pequenos animais, situada em Sacavém, que acolheu o movimento clínico do anterior Instituto Veterinário do Parque após o seu encerramento, pelo que recebe vários animais referenciados, principalmente casos clínicos relacionados com as áreas de cardiologia, ecografia e cirurgia.

A clínica é constituída por uma receção com sala de espera, dois consultórios, uma sala de internamento, uma sala de cirurgia, uma pequena sala de preparação de material e uma área destinada ao pessoal. O corpo clínico é constituído pelo Professor Doutor José Paulo Sales Luís, pela Dra. Patrícia Sales Luís e pela Dra. Ana Rita Santos, que contam também com o apoio de uma auxiliar, a Raquel Correia.

O horário de atendimento é, nos dias úteis, entre as 14 e as 20 horas e ao sábado, das 10 às 14 horas e das 15 às 18 horas. As intervenções cirúrgicas, normalmente, são realizadas no início da tarde nos dias úteis.

A clínica tem ao seu dispor alguns meios complementares de diagnóstico como um ecógrafo, um aparelho de eletrocardiograma (ECG) e um aparelho de análises bioquímicas, recorrendo aos serviços do laboratório DNAtch para realização de outras análises laboratoriais e ao Laboratório de Anatomia Patológica da FMV da Universidade de Lisboa para análises histopatológicas.

2.2. Atividades desenvolvidas

Ao longo do estágio, a estagiária, em contexto de consulta, participou na obtenção da anamnese, na contenção dos animais e na realização do exame clínico. Teve ainda um papel ativo na preparação, administração e prescrição de medicação, colocação de microchips de identificação eletrónica, vacinação, colheita de sangue, realização de pensos e tratamento de feridas e suturas. A estagiária apoiou também na realização de exames complementares, nomeadamente através da contenção dos animais e assistência nas ecografias e na execução independente de ECGs e análises bioquímicas, assim como na preparação dos materiais para envio ao laboratório.

Em contexto de cirurgia, a estagiária participou na preparação do animal, efetuando a tricotomia e preparação do campo cirúrgico, colocação de cateter intravenoso, colocação de tubo endotraqueal e indução anestésica. Na cirurgia propriamente dita, a estagiária

assumiu a função de ajudante de cirurgião ou anestesista, realizando alguns procedimentos mais simples de forma independente como orquiectomias de felídeos, extirpação de nódulos cutâneos e realização de suturas.

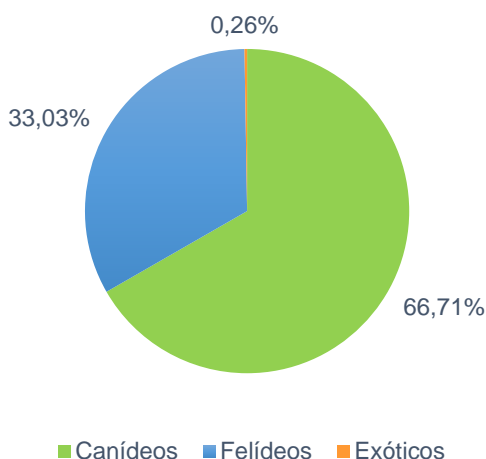
2.3. Casuística

Ao longo do período de estágio, realizaram-se 775 consultas e 77 cirurgias.

2.3.1. Casuística das Consultas

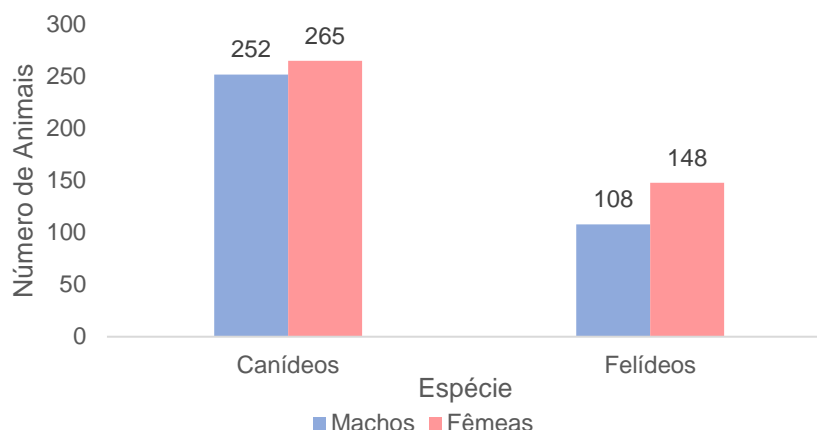
Das 775 consultas realizadas, 517 corresponderam a canídeos, 256 a felídeos e 2 a exóticos, nomeadamente 2 roedores (Gráfico 1). Dada a escassez de consultas de animais exóticos, daqui em diante, estas não serão consideradas para tratamento estatístico.

Gráfico 1: Distribuição percentual das espécies de animais observadas em consulta durante o período de estágio.



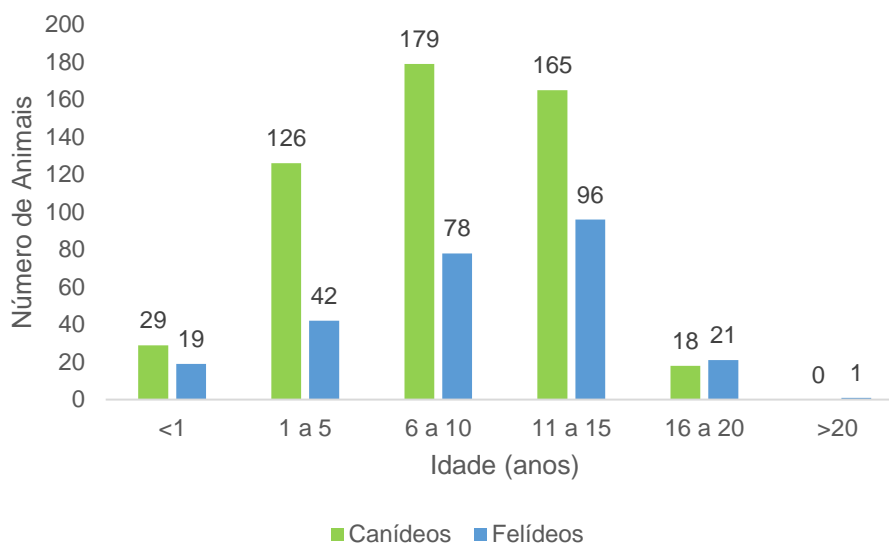
Relativamente ao sexo dos animais (Gráfico 2), foram atendidas mais fêmeas do que machos de ambas as espécies. Assim, 51% das consultas de canídeos e 58% das consultas de felídeos corresponderam a animais do sexo feminino.

Gráfico 2: Distribuição por sexo dos canídeos e felídeos observados em consulta durante o período de estágio.



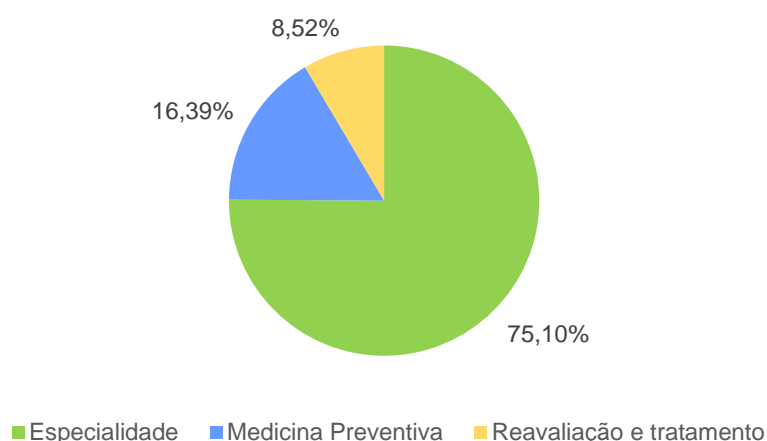
Relativamente à idade dos animais consultados (Gráfico 3), a maioria dos canídeos tinha entre 6 e 10 anos (correspondente a 35%) e a maioria dos felídeos tinha entre 11 e 15 anos (38%). Apenas 1 dos animais em consulta superou os 20 anos de idade.

Gráfico 3: Distribuição etária dos canídeos e felídeos observados em consulta durante o período de estágio.



Para maior facilidade na interpretação dos dados, as consultas foram divididas em 3 categorias: consultas de especialidade, medicina preventiva e reavaliação e tratamento (Gráfico 4).

Gráfico 4: Distribuição das consultas realizadas durante o período de estágio.



Nas consultas de medicina preventiva estão englobadas as consultas vacinais e de análises de rotina. Por outro lado, as consultas de reavaliação e tratamento consistem em consultas pós-cirúrgicas e tratamentos continuados como o caso de administração de soro subcutâneo (SC) ou outra medicação injetável.

A maioria das consultas realizadas foram consideradas consultas de especialidade, sendo que cerca de 21% destas foram resultado de referências por parte de outros médicos veterinários. As consultas de especialidade foram divididas em categorias (Gráfico 5) consoante o principal tema da consulta. Essas categorias são cardiologia, comportamento, dermatologia, endocrinologia, estomatologia, gastroenterologia, infecciologia e parasitologia, nefro-urologia, neurologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia, pneumologia e reprodução e obstetrícia.

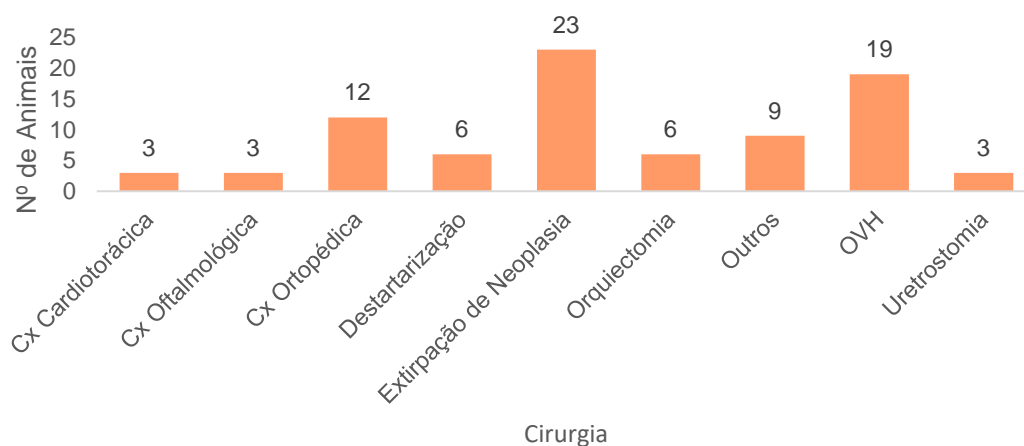
Gráfico 5: Distribuição das consultas de especialidade realizadas durante o período de estágio.



2.3.2. Casuística Cirúrgica

Durante o período de estágio foram realizados 84 procedimentos cirúrgicos (Gráfico 6), a maioria deles extirpações de neoplasias (27%), sendo que das extirpações realizadas a mais frequente foi a mastectomia (26%). A cirurgia ortopédica englobou cinco osteossínteses, três cirurgias de correção de rotura do ligamento cruzado, duas amputações e duas resseções da cabeça do fêmur. A cirurgia oftalmológica incluiu duas enucleações e uma correção de entrópion. A cirurgia cardiorádica incluiu a resolução de duas persistências do ducto arterial e uma auriclectomia com pericardiectomia subtotal. Os procedimentos classificados como “Outros” consistiram nas seguintes cirurgias: uma esplenectomia, uma colecistectomia, uma resseção do conduto auditivo, duas laparotomias exploratórias, uma resolução de uma hérnia diafragmática e de uma hérnia inguinal, uma remoção de uma sonda naso-esofágica e uma cistotomia.

Gráfico 6: Distribuição das cirurgias realizadas durante o período de estágio.

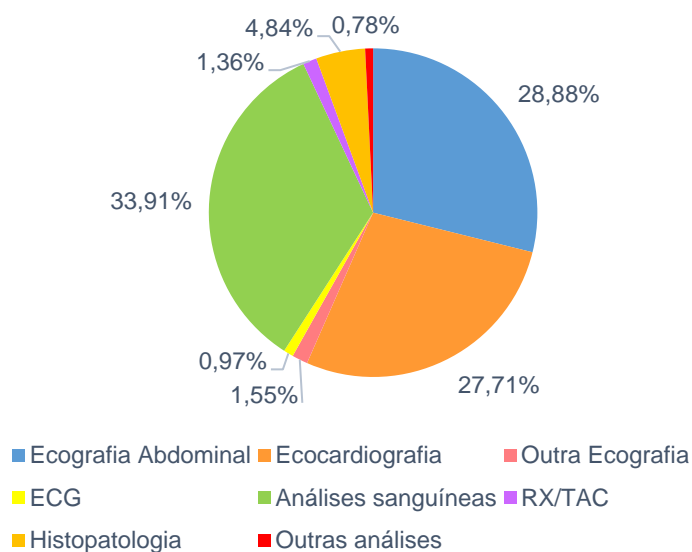


Legenda: Cx- cirurgia; OVH- ovariectomia

2.3.3. Exames Complementares

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico realizados (Gráfico 7), a maior parte deles foram análises sanguíneas, incluindo hemogramas, análises bioquímicas, ionogramas, testes rápidos e pesquisa de agentes infecciosos ou parasitários no sangue. As ecografias abdominais e ecocardiografias têm também um lugar de destaque a nível percentual, o que é justificável pelo grande número de consultas de referência que a clínica em questão recebe nesta área. As análises classificadas como “outras análises” foram duas análises de urina tipo II, uma análise de urólito e uma citologia.

Gráfico 7: Distribuição percentual dos exames complementares de diagnóstico realizados ou requisitados durante o período de estágio.



3. Revisão Bibliográfica

3.1. Revisão Anatômica

O coração é um órgão cavitário contrátil que funciona como bomba de sucção e pressão (Getty 1981), encontrando-se, no cão, situado no espaço mediastínico torácico, entre a terceira e a sexta costela. A base do coração tem localização craniodorsal, enquanto o ápex é caudoventral (MacPhail 2013).

Este órgão encontra-se dentro de um saco fibroso, o pericárdio, estrutura que envolve também parte dos grandes vasos (aorta, artéria pulmonar, veias pulmonares e veia cava). Este saco é forte e não elástico, encontrando-se ligado dorsalmente aos grandes vasos da base do coração e ventralmente ao esterno pelo ligamento esternopericárdico. Nos carnívoros, o ligamento frenopericárdico estabelece ainda a ligação entre o pericárdio e o diafragma (Getty 1981; Ghoshal 1981).

O saco pericárdico é constituído por um folheto visceral, aderente ao coração, e por um folheto parietal, livre. Entre os dois folhetos encontra-se o líquido pericárdico, um líquido seroso claro que facilita o movimento cardíaco (Ghoshal 1981; Junqueira e Carneiro 2013; MacPhail 2013).

No que se refere à inervação, há a considerar o nervo frénico que passa adjacente ao pericárdio na base do coração, pelo que, quando é realizada uma pericardiectomia, este nervo deve ser desviado para evitar lesão. O nervo vago passa dorsalmente ao frénico e divide-se em dois ramos, o dorsal e o ventral, que no tórax caudal passam junto ao esófago. O nervo recorrente laríngeo tem origem no nervo vago e segue o seu percurso circundando o arco aórtico distalmente ao ligamento arterioso e seguindo junto à traqueia (MacPhail 2013).

O coração está ligado na sua base aos grandes vasos, encontrando-se a restante fração do órgão livre dentro do pericárdio. Este órgão está dividido interiormente em quatro câmaras, dois átrios (direito e esquerdo), dorsalmente, e dois ventrículos (direito e esquerdo), ventralmente. Os dois átrios são divididos pelo septo interatrial e os ventrículos são separados pelo septo interventricular (Getty 1981).

O átrio direito é constituído por um seio venoso onde se ligam as veias e uma aurícula. O átrio recebe sangue proveniente da veia cava cranial (responsável pela drenagem da cabeça, pescoço, membros torácicos e parte da parede abdominal), da veia cava caudal (que drena os órgãos abdominais, os membros pélvicos e parte da parede abdominal) e do seio coronário. O sangue do átrio é enviado para o ventrículo direito através

do óstio átrio-ventricular direito, cuja regurgitação é impedida através da valva tricúspide (Getty 1981; MacPhail 2013).

O ventrículo direito, além da ligação com o átrio, tem o cone arterial, que dá origem ao tronco pulmonar. No óstio pulmonar existe ainda uma valva pulmonar, composta por três cúspides que têm como função evitar o refluxo de sangue para ventrículo (Getty 1981).

O átrio esquerdo situa-se caudalmente ao tronco pulmonar e à aorta. Nesta cavidade desembocam as veias pulmonares, cujo sangue passa através do óstio átrio-ventricular esquerdo para o ventrículo, passagem esta que é mediada pela abertura da valva mitral (Getty 1981). O ventrículo esquerdo, além da ligação ao átrio, tem ainda o óstio aórtico, com a valva aórtica, que assegura a passagem do sangue desta cavidade para a aorta, que por sua vez assegura a irrigação sistémica (Getty 1981).

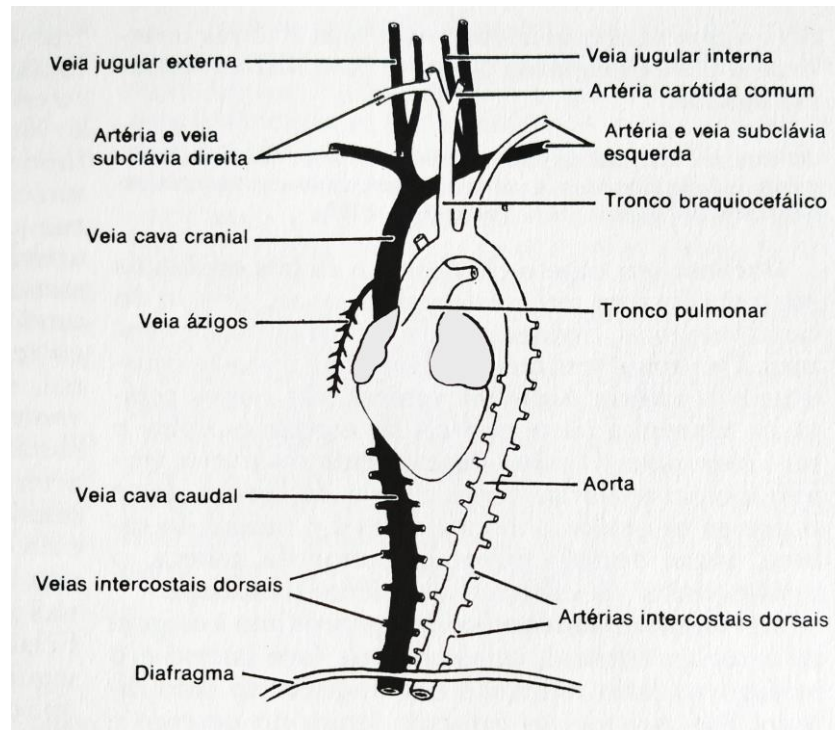
A parede cardíaca é fundamentalmente constituída por três camadas, o epicárdio, o miocárdio e o endocárdio. O epicárdio é a camada mais exterior, que está intimamente ligada à parede do coração, mas apenas sumariamente ligada aos vasos coronários e à gordura associada. O miocárdio é a camada muscular deste órgão, sendo que o tecido muscular associado aos átrios é separado do tecido muscular ligado aos ventrículos através dos anéis fibrosos. Finalmente, o endocárdio é a camada mais interna, cobrindo as câmaras cardíacas e estendendo-se para o interior dos vasos, sendo contínuo com a íntima dos vasos que se ligam ao coração (Getty 1981; Junqueira e Carneiro 2013).

O músculo cardíaco deve contrair e relaxar de modo a bombear o sangue, e para que tal aconteça existe um sistema próprio gerador e transmissor preferencial de impulsos constituído pelo nodo sinoatrial (SA), pelo nodo atrioventricular (AV) e pelo feixe atrioventricular (Junqueira e Carneiro 2013). O nodo SA localiza-se na comunicação da veia cava com a aurícula direita e é considerado o marca-passo (*pacemaker*) do coração. O nodo AV situa-se junto ao seio coronário. O feixe AV inicia-se no nodo AV e divide-se em dois ramos: o direito, que se dirige para o ventrículo direito, e o esquerdo, que se dirige para o ventrículo esquerdo (Getty 1981).

A nível da vasculatura principal no tórax (Figura 1), cujo conhecimento é relevante para qualquer abordagem cirúrgica, devem ser tidos em conta os trajetos dos vasos a seguir referidos. A veia ázigos normalmente desemboca na veia cava cranial e drena a zona lombar e a parte caudal do tórax. O tronco braquiocefálico é a primeira artéria de grande calibre com origem no arco aórtico. As artérias carótidas comuns, direita e esquerda, surgem a partir do tronco braquiocefálico. A artéria subclávia esquerda tem origem no arco aórtico distalmente ao tronco braquiocefálico, enquanto a direita surge a partir do tronco

braquiocefálico. As artérias vertebrais, costocervicais, torácicas internas e axilares são ramificações das subclávias (Ghoshal 1981; MacPhail 2013).

Figura 1: Esquema representativo da principal vasculatura torácica de um carnívoro.
Adaptação de Ghoshal 1981.



3.2. Hemangiossarcoma

As neoplasias primárias do coração são, em geral, pouco comuns. Alguns dos tumores que podem ter origem neste órgão são hemangiossarcomas, hemangiomas, quemodectomas, rabdomiomas, rabdomiossarcomas, angioleiomiomas, teratomas, mixomas, mixossarcomas, condromas, condrossarcomas, osteossarcomas, tumores dos granulócitos, tumores malignos da bainha dos nervos periféricos, fibromas, fibrossarcomas, leiomiomas, lipomas, mesoteliomas do pericárdio e sarcomas não diferenciados (Morris *and* Dobson 2001; Robinson WF *and* Robinson NA 2016).

Das neoplasias acima indicadas, o hemangiossarcoma (HSA) no átrio direito é a mais frequente em cães (Ware *and* Hopper 1999). Este sarcoma tem um elevado grau de malignidade e surge como tumor primário no miocárdio (Aronsohn 1985; Robinson WF *and* Robinson NA 2016). Um estudo em 1988 determinou que cerca de 24% dos casos de HSA primário no baço apresentam também um HSA primário do átrio direito na altura do diagnóstico (Waters *et al.* 1988), no entanto estudos mais recentes indicam uma percentagem bastante inferior (cerca de 9%) (Boston *et al.* 2011).

Os HSAs foram recentemente associados a uma expressão elevada de alguns recetores de tirosina quinase, como é o caso do recetor beta (β) do fator de crescimento derivado das plaquetas, do CD117 e do fator de crescimento do endotélio vascular 3. Esta sobre-expressão de recetores pode estar associada à origem do tumor e estará muito provavelmente envolvida no seu crescimento (Robinson WF *and* Robinson NA 2016). Além destes fatores, alguns estudos provaram também a relação desta neoplasia com a via p16-ciclina D1-retinoblastoma. Há ainda cada vez mais provas de que este tipo de neoplasia tem origem em precursores das células estaminais hematopoiéticas (Robinson WF *and* Robinson NA 2016; Lamerato-Kozicki 2006). Os HSAs podem surgir em qualquer parte do corpo, sendo que no cão as principais localizações são o baço, a pele, o átrio direito e o fígado (Brown *et al.* 1985; Robinson WF *and* Robinson NA 2016).

Quando esta neoplasia surge no coração, a localização mais frequente é subepicárdica, na parede do átrio direito, na entrada da aurícula, perto do seio coronário ou no apêndice auricular. Tem aspeto hemorrágico acinzentado ou vermelho-escuro, nodular e brando (Brown 1985), podendo roturar e, conseqüentemente, disseminar células neoplásicas na cavidade em que se encontra. Os HSAs metastizam frequentemente à distância, nomeadamente nos pulmões (Robinson WF *and* Robinson NA 2016), baço e fígado. Alguns dos locais de metastização menos frequentes são os rins, músculo, cérebro, pele, peritoneu, omento, linfonodos, mesentério, adrenais e diafragma (Brown 1985; Kitchell 2008).

A nível histológico, observam-se estruturas vasculares, por vezes irregulares, com anastomoses, delimitadas por células volumosas, pleomórficas, com grau variável de anaplasia e um índice mitótico elevado. Os núcleos destas células são grandes e hipercromáticos (Brown 1985; Robinson WF *and* Robinson NA 2016; Valli *et al.* 2017). São frequentemente visualizados focos de necrose e hemorragia (Robinson WF *and* Robinson NA 2016).

Em caso de dificuldade na diferenciação histológica, pode recorrer-se à imunohistoquímica para pesquisa de alguns marcadores de células endoteliais, nomeadamente o antigénio relacionado com o fator VIII, a proteína claudina-5 e CD31 (Kitchell 2008; Robinson WF *and* Robinson NA 2016).

A distinção histológica entre o tumor principal e as metástases nem sempre é clara, particularmente quando existem lesões de grande dimensão em vários órgãos. A decisão de qual o tumor principal é, por vezes, considerada subjetiva. Quando existe uma massa no átrio direito, esta é normalmente considerada o tumor principal (Waters *et al.* 1988).

3.2.1. Epidemiologia

A neoplasia primária do coração mais frequente na espécie canina é, sem dúvida, o HSA (Morris *and* Dobson 2001), com prevalências entre 0,3 e 1,97 por cento (Brown 1985). A localização da massa no coração varia entre a aurícula direita, o átrio direito e muito raramente o átrio ou ventrículo esquerdos (Aronsohn 1985; Yamamoto *et al.* 2013).

Estas neoplasias surgem mais frequentemente em cães com mais de 7 anos de idade (Ware *and* Hopper 1999). Existem algumas raças nas quais a prevalência de HSA é maior, nomeadamente em Pastor Alemão, Golden Retriever e Labrador Retriever (Aronsohn 1985; Ware *and* Hopper 1999; Schultheiss 2004).

Não está provado que exista alguma tendência estatística a nível de sexo, no entanto alguns estudos apontam para uma prevalência maior em machos (Clifford *et al.* 2000; Schultheiss 2004).

A etiologia desta neoplasia não está totalmente esclarecida. Em humanos alguns HSA foram relacionados com exposição a radiação e toxinas (Rishniw 2004; Clifford *and* Lorimier 2017). Existe ainda a possibilidade de associação a fatores hormonais, uma vez que está descrita uma maior prevalência de HSA cardíacos em cadelas ovariectomizadas, quando comparadas com cadelas não ovariectomizadas (Ware *and* Hopper 1999; Clifford *and* Lorimier 2017). O facto dos estudos referentes à associação da ovariectomia aos HSA serem realizados nos Estados Unidos da América, um país onde a grande maioria das cadelas são ovariectomizadas, pode afetar a credibilidade destes resultados. Pode ainda existir alguma predisposição genética, uma vez que há uma maior prevalência em algumas raças, tendo sido reportadas algumas anomalias genéticas, como mutações em oncogenes e genes supressores de tumores, assim como sobre-expressão de fatores angiogénicos (Rishniw 2004).

3.2.2. Apresentação e Sinais Clínicos

Os sinais clínicos associados a HSAs cardíacos dependem do seu grau de desenvolvimento, tamanho e localização. Esta neoplasia pode provocar arritmias e, em caso de rotura de vasos, hemopericárdio, colapso e morte súbita (Morris *and* Dobson 2001).

Os HSAs provocam frequentemente hemorragias mais ou menos expressivas. A localização cardíaca desta neoplasia tem como consequência frequente hemorragias que ficam contidas no espaço pericárdico. A acumulação de líquido neste local comprime o coração e interfere com a diástole, resultando inicialmente numa falência cardíaca direita e, se não for realizado tratamento, numa falência cardíaca esquerda (Ware *and* Ward 2019). Os animais podem ter sinais clínicos derivados do tamponamento cardíaco e da falência

cardíaca, nomeadamente intolerância ao exercício, dispneia, tosse, síncope, ascite, arritmia e perda de peso (Morris *and* Dobson 2001; Ware *and* Ward 2019). O baixo débito cardíaco, a hipotensão e a perfusão deficiente dos órgãos podem ditar a morte do animal devido a um choque cardiogénico (Ware *and* Ward 2019).

Ao exame físico pode ser notório o abafamento dos sons cardíacos, pulso fraco ou *pulsus paradoxus*, mucosas pálidas e aumento do tempo de repleção capilar. Em caso de metastização, podem ser evidentes, no exame físico, diáteses hemorrágicas devido a coagulação intravascular disseminada (CID) (Brown 1985; Morris *and* Dobson 2001; Ware *and* Ward 2019).

3.2.3. Diagnóstico

O diagnóstico de HSA cardíaco deve ser realizado rapidamente, uma vez que muitas vezes estes animais surgem em consulta em contexto de urgência após colapso derivado de tamponamento cardíaco, que pode resultar na morte do animal (Clifford *and* Lorimier 2017).

As análises hematológicas têm pouco valor diagnóstico, uma vez que, normalmente, não se observam alterações significativas, exceto, por vezes, a presença de esquisócitos, acantócitos e eritrócitos nucleados na observação microscópica do esfregaço sanguíneo (Rishniw 2004; White *and* Lascelles 2011). As análises de coagulação podem levantar a suspeita de CID (Morris *and* Dobson 2001). Em casos de hemorragia pode verificar-se anemia normocítica normocrômica, ou policromasia, anisocitose e reticulocitose. Pode ainda surgir leucocitose por neutrofilia (Brown 1985) e trombocitopenia ligeira a grave (Thamm 2013).

As análises bioquímicas são pouco específicas, mas podem revelar hipalbuminémia, hipoglobulinémia e aumento das enzimas hepáticas (Thamm 2013).

O recurso à imagiologia, nomeadamente a radiografia torácica, pode indicar presença de cardiomegália e derrame pericárdico ou pleural (Morris *and* Dobson 2001; Rishniw 2004), podendo ainda ter utilidade na deteção de eventuais metástases, sendo aconselhável a realização de três incidências (Clifford *and* Lorimier 2017; Ware *and* Ward 2019).

As angiografias podem também ser usadas para maior definição e facilidade de deteção da massa, em casos em que a radiografia simples não seja clara (Smith *et al.* 1992).

Uma tomografia computadorizada (TC) pode ajudar na determinação da dimensão e localização precisa da massa (Morris *and* Dobson 2001), assim como na deteção de eventuais metástases pulmonares de reduzida dimensão (Rishniw 2004).

O recurso à ressonância magnética pode também ser útil na caracterização dos tecidos da neoplasia primária e das suas metástases (Boddy *et al.* 2011).

A ecografia é, sem dúvida, um dos métodos auxiliares de diagnóstico de maior utilidade, permitindo avaliar a posição da massa, a sua interferência com o funcionamento normal do coração e as suas dimensões, assim como a possibilidade, ou não, de intervir cirurgicamente (White *and* Lascelles 2011). Os HSAs no coração têm normalmente localização primária no átrio direito e/ou aurícula direita, podendo estender-se para a junção AV, para o septo e até para o miocárdio ventricular (Rishniw 2004). Quando realizada a ecografia, estas neoplasias são caracterizadas por apresentarem ecogenicidade mista, podendo conter zonas de hipoecogenicidade, contornos irregulares, aderências frequentes ao átrio ou aurícula e protusão para o interior das cavidades cardíacas ou para o pericárdio (Porciello 2007). Este exame complementar de diagnóstico permite ainda identificar a presença de derrame pericárdico que é representado ecograficamente como um espaço anecogénico entre o folheto parietal do pericárdio e a parede do coração (Kudnig *and* Monnet 2012).

A distinção entre um derrame pericárdico idiopático e um secundário a tumor pode ser difícil. A medição da troponina cardíaca I no soro de cães com derrame pericárdico é significativamente mais elevada em cães com HSA quando comparada com cães com derrame idiopático (Shaw *et al.* 2004), o que pode ajudar no diagnóstico de HSA em casos em que é detetada um derrame pericárdico através de meios imagiológicos. A medição da troponina I pode ainda ser útil na deteção de metastização de HSA no coração em casos de diagnóstico de HSA noutros locais, uma vez que as massas cardíacas podem não ser ainda detetáveis por ecografia (Chun *et al.* 2010). Também o péptido colagénio XXVII sérico está aumentado em cães com HSA, uma vez que está envolvido nos processos de invasão e angiogénese (Rishniw 2004).

O tamponamento cardíaco provoca um movimento anormal do lado direito do coração, provocando o colapso das paredes do átrio e do ventrículo, se a pressão no pericárdio for muito elevada. Nesse caso deve ser realizada pericardiocentese em tempo útil (Kudnig *and* Monnet 2012). A análise citológica do líquido de derrame pericárdico raramente dá um diagnóstico definitivo, no entanto, mostra-se útil na exclusão de alguns diagnósticos diferenciais (White *and* Lascelles 2011).

Uma toracoscopia pode ser realizada para determinar a ressetabilidade da massa, uma vez que permite avaliar com precisão a dimensão e a localização da mesma. No entanto este tipo de procedimento é bastante invasivo, sendo normalmente utilizado quando

se prevê que a massa seja passível de ser extirpada no mesmo tempo cirúrgico (Ployart *et al.* 2013).

O diagnóstico histológico é normalmente realizado por toracoscopia exploratória ou exame *post mortem*. As punções aspirativas com agulha fina (PAFF) neste tipo de tumores são desaconselhadas, devido ao risco de hemorragia (Morris *and* Dobson 2001). No entanto, os resultados de Pedro e seus colaboradores (2015) revelaram que se a localização da massa permitir, a realização de PAFFs em tumores cardíacos permite um diagnóstico definitivo e, desde que este procedimento seja adequadamente monitorizado, é bem tolerado sem complicações hemodinâmicas graves, embora o estudo tenha uma amostra bastante reduzida.

A avaliação completa do doente deve incluir um ECG, que irá detetar a presença de arritmias e derrame pericárdico, representados através da redução da amplitude dos complexos QRS, ondas *P-mitrale*, alternâncias elétricas e arritmias no traçado do ECG (White *and* Lascelles 2011; Kudnig *and* Monnet 2012).

Uma percentagem significativa dos animais diagnosticados com HSA na base do coração, tem lesões tumorais associadas no baço (Rishniw 2004; Boston *et al.* 2011), pelo que é importante a realização de uma ecografia abdominal na altura do diagnóstico (Kudnig *and* Monnet 2012).

3.2.4. Estadiamento

O estadiamento desta neoplasia envolve a avaliação do tumor primário, assim como de possíveis metástases linfáticas e hematológicas (Tabela 1). Sabe-se, no entanto, que a metastização dos HSAs é normalmente realizada por via hematogénica ou por disseminação de células neoplásicas na cavidade onde o tumor se encontra após rotura do mesmo, sendo a metastização linfática rara (Morris *and* Dobson 2001; Clifford *and* Lorimier 2017). Este tipo de classificação tem também em conta a dimensão do tumor principal, que muitas vezes se encontra alterado devido a ocorrência de hematomas. O estadiamento deste tipo de neoplasias tem, portanto, grandes limitações (Ville *et al.* 2017).

Tabela 1: Estadiamento dos hemangiossarcomas com base no tumor primário, envolvimento linfático e metastização. Adaptação de Mulin *and* Clifford 2019.

T: Tumor Primário	N: Linfonodos	M: Metástases	Estadiamento
T0: Sem evidência de Tumor	N0: Sem evidência de envolvimento dos linfonodos	M0: Sem evidência de doença metastática	I: T0 ou T1, N0, M0
T1: Tumor com dimensão inferior a 5 cm de diâmetro confinado ao local primário	N1: Envolvimento de linfonodos regionais	M1: Metástases na mesma cavidade do tumor primário	II: T1 ou T2, N0 ou N1, M1
T2: Tumor com dimensão superior ou igual a 5 cm de diâmetro apenas no local primário	N2: Envolvimento de linfonodos à distância	M2: Metástases à distância	III: T2 ou T3, N1 ou N2, M2
T3: T1 ou T2 com invasão de estruturas adjacentes e/ou músculo			

3.2.5. Terapêutica

3.2.5.1. Terapêutica de emergência

Quando os cães surgem em choque hipovolêmico, consequente a uma hemorragia aguda deve proceder-se à sua estabilização e, se necessário, à realização uma transfusão sanguínea, para reposição de hemácias, plaquetas e fatores de coagulação (Kitchell 2008).

Em casos de tamponamento cardíaco, os animais surgem muitas vezes em choque cardiogénico, uma vez que o coração não consegue expandir-se durante a diástole. A resolução imediata desta situação passa por uma pericardiocentese de emergência de forma a aliviar a pressão no saco pericárdico e permitir que o coração consiga bombear o sangue eficazmente (Ware *and* Ward 2019). A pericardiocentese é apenas eficaz em casos em que a hemorragia não é ativa (Clifford *and* Lorimier 2017).

3.2.5.2. Cirurgia

A maioria dos tumores cardíacos não é removível cirurgicamente, no entanto no caso dos HSAs esta opção deve ser equacionada se o tumor estiver restrito ao apêndice auricular direito. Esta resseção nem sempre é efetiva, normalmente em consequência da presença de metástases anteriores à cirurgia que continuam a desenvolver-se (White *and* Lascelles 2011).

Os procedimentos cirúrgicos mais comumente adotados em animais com HSAs no coração são as pericardiectomias subtotais através de toracotomia ou toracoscopia, a pericardiectomia total, as extirpações tumorais e auriclectomias (MacPhail 2013).

As pericardiectomias não intervêm diretamente no tumor, sendo normalmente realizadas quando se faz uma toracotomia para biópsia cirúrgica ou para remoção da massa. Esta técnica, por si só, elimina o risco de tamponamento cardíaco por hemorragia da massa, no entanto o sangramento da massa para o espaço torácico pode também ocorrer e resultar na morte do animal (Kudnig *and* Monnet 2012).

3.2.5.3. Radioterapia

A eficácia deste tratamento em HSAs é incerta, uma vez que há poucos casos reportados de utilização da radioterapia para este tipo de quadros lesionais (White *and* Lascelles 2011).

Nolan e seus associados (2017) concluíram que a utilização de radiação em casos de HSAs cardíacos pode, em alguns casos, ser uma alternativa viável à abordagem cirúrgica. Neste estudo, os animais sujeitos a radioterapia tiveram uma redução na frequência de episódios de tamponamento cardíaco, no entanto a amostra reduzida no trabalho em questão obriga à realização de mais estudos para confirmação dos efeitos benéficos desta abordagem terapêutica.

A radioterapia parece ter algum sucesso no controlo local do tumor, no entanto não tem ação significativa sobre as metástases, sendo questionável recorrer a este tipo de tratamento muito dispendioso, tendo em conta a metastização precoce que caracteriza esta neoplasia (Kitchell 2008). Este tipo de tratamento pode também provocar pericardite por irritação, com consequente derrame e tamponamento cardíaco (Nolan *et al.* 2017).

3.2.5.4. Tratamento Médico

3.2.5.5. Quimioterapia

A quimioterapia pode ser usada como tratamento único, existindo vários protocolos disponíveis, em conjugação com alguns fármacos que potenciam a sua ação ou ainda como complemento à abordagem cirúrgica (Morris *and* Dobson 2001).

O tratamento quimioterápico mais eficiente em HSAs associa a vincristina, a doxorrubicina e a ciclofosfamida (White *and* Lascelles 2011). Este protocolo prevê tratamentos intravenosos (IV) com doxorrubicina a cada 3 semanas, associado com um tratamento IV com ciclofosfamida no dia 1 e vincristina IV nos dias 8 e 15 de cada ciclo de 3 semanas, embora se possa recorrer apenas à doxorrubicina (com tratamentos a cada 3 semanas até 5 ciclos) ou à doxorrubicina conjugada com ciclofosfamida (com o protocolo da

doxorrubicina a cada 3 semanas e a ciclofosfamida nos dias 3 a 6 de cada ciclo) (Tabela 2). O tempo mediano de sobrevivência (TMS) com estes protocolos varia entre 140 e 202 dias (Hammer *et al.* 1991; Clifford *et al.* 2000; Kitchell 2008; Muller *et al.* 2014).

Um dos protocolos alternativos combina a utilização de doxorrubicina, dacarbazina e vincristina (Tabela 2) e tem também algum sucesso terapêutico. O TMS neste protocolo é de cerca de 125 dias (Kitchell 2008; Dervisis *et al.* 2011).

Tabela 2: Representação esquemática de três esquemas quimioterápicos

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
D	D																				
D+C	D		C			C															
D+C+V	D+C							V							V						
D+A+V	D+A							V							V						

Legenda: Representação de cada ciclo quimioterápico. A primeira linha da tabela representa os dias desde o início do ciclo. A segunda linha representa o protocolo com apenas doxorrubicina (D). A terceira linha representa o protocolo com a associação de doxorrubicina e ciclofosfamida (C). A quarta linha representa o protocolo com a associação de doxorrubicina, ciclofosfamida e vincristina (V). A quinta linha representa o protocolo com a associação de doxorrubicina, dacarbazina (A) e vincristina.

Os tratamentos quimioterápicos têm alguns inconvenientes nomeadamente os efeitos secundários como a cardiotoxicidade (que deve ser monitorizada através da medição da troponina cardíaca I) e, a nível gastrointestinal, a anorexia, o vômito e a diarreia. Por vezes a fórmula leucocitária pode também sofrer alterações, sendo a neutropenia a mais frequente. A anemia ou trombocitopenia também podem ocorrer como efeito secundário deste tipo de tratamento (Hammer *et al.* 1991; Mulin *et al.* 2014).

A quimioterapia metronómica é também uma opção no tratamento de HSAs, estando associada a menos efeitos secundários. Neste tipo de tratamento são normalmente utilizados fármacos como a ciclofosfamida, a etoposida, o piroxicam, a lomustina ou o clorambucil. O estudo deste tipo de terapêutica está melhor documentado em casos de HSA esplénico (Clifford *and* Lorimier 2017).

Existem também alguns estudos com tratamentos quimioterápicos para inibição da metastização pulmonar, com utilização de doxorrubicina inalada através de aerossóis, associada aos protocolos acima referidos, com resultados favoráveis em cães com HSA esplénico (Clifford *et al.* 2000).

3.2.5.6. Tratamentos Coadjuvantes

Os muramil tripéptido fosfatidiletanolamina liposomal encapsulados (L-MTP-PE) são moléculas sintéticas que ativam a linhagem celular dos monócitos para que estes destruam as células tumorais, melhorando a ação dos fármacos quimioterápicos (Clifford *et al.* 2000; Vail *et al.* 1995). Estes imunomoduladores podem ser associados à quimioterapia, resultando no aumento do tempo de sobrevivência em cães com HSA esplênico, alcançando um TSM de 277 dias quando conjugados com quimioterapia (Vail *et al.* 1995), o maior TMS alcançado até à data (Clifford *and* Lorimier 2017).

Estão em estudo vários fármacos inibidores da angiogénese, que têm particular interesse, uma vez que este tipo de tumor afeta células endoteliais (Kitchell 2008). Estas substâncias têm sido promissoras na investigação em humanos e inibem também a metastização por via hemática (Clifford *et al.* 2000). Os inibidores da angiogénese mais relevantes são os interferões alfa (α) e β e a talidomida. Os interferões têm ação na supressão da produção do fator de crescimento fibroblástico básico e do fator de crescimento do endotélio vascular. Os seus principais inconvenientes são o custo e o facto de serem necessárias injeções diárias, assim como a eventual formação de anticorpos anti-interferão (Clifford *et al.* 2000; Borden 2019). A talidomida, por sua vez, inibe o fator de crescimento fibroblástico básico, o fator de crescimento do endotélio vascular e o fator α da necrose tumoral. Este fármaco foi estudado recentemente no tratamento de cães com HSA esplênico, tendo resultado num aumento do TMS (Clifford *et al.* 2000; Bray *and* Munday 2020). Este tipo de tratamento tem como desvantagens o longo período de tempo necessário para que os seus efeitos benéficos sejam evidentes e a reduzida ação em tumores já formados, sendo sempre necessária a associação a outros fármacos que atuem na lesão primária (Clifford *et al.* 2000).

Outros fármacos promissores, também em fase de estudo, são os inibidores das metaloproteinases da matriz. As metaloproteinases da matriz existem nos animais saudáveis e são responsáveis pela degradação de vários componentes da matriz extracelular, que constitui uma barreira ao crescimento tumoral e à capacidade de metastização. Estas enzimas podem ser utilizadas pelos tumores malignos, de forma a promover invasão nas correntes sanguínea e linfática e a proliferação e crescimento local. Estas enzimas têm resultados na redução da taxa de crescimento dos tumores primários, da invasão local e das metástases à distância, sendo que estudos em humanos provaram que os efeitos são aditivos quando utilizados em conjunto com fármacos citotóxicos (Clifford *et al.* 2000; Winer *et al.* 2018).

A minociclina é um derivado da tetraciclina, com propriedades antiangiogénicas e inibidoras das metaloproteinases de matriz, o que a torna um fármaco promissor, podendo ser benéfico em casos em que o diagnóstico de HSA é precoce (Clifford *et al.* 2000). Um estudo de 2000 comparou o tempo de sobrevivência pós-cirúrgico em cães apenas sujeitos a quimioterapia com cães tratados com a associação de quimioterapia e minociclina. Apesar de se ter verificado um benefício aparente desta associação, este benefício não foi estatisticamente significativo (Sorenmo *et al.* 2000). Este estudo, no entanto, teve uma amostra reduzida e a comparação foi realizada com trabalhos antigos, serão necessários mais estudos para obter conclusões mais precisas sobre o potencial deste fármaco no tratamento de HSAs.

O toceratinib foi também um fármaco considerado promissor no tratamento de HSAs no estadio I, no entanto alguns estudos foram realizados em cães com HSA esplénico com a associação deste fármaco à ciclofosfamida e à doxiciclina, sendo que o primeiro teve resultados positivos e o segundo teve resultados pouco favoráveis (Mitchell *et al.* 2012; Gardner *et al.* 2015). Ainda assim, tendo em conta os efeitos positivos demonstrados pelo toceratinib no tratamento de outros tipos de neoplasia, serão necessários mais estudos para a avaliação da utilidade deste fármaco no tratamento dos HSA (London *et al.* 2009; Yamazaki 2020)

A utilização de péptidos polissacarídeos, derivados de *Coriolus versicolor*, teve resultados positivos na sobrevivência e no adiamento do aparecimento de metástases pós-cirúrgicas em casos de HSA noutros órgãos (Brown and Reetz 2012) e recentemente um *case report* descreveu a sua utilização associada à cirurgia num cão com HSA no coração e obteve bons resultados (Arai *et al.* 2019).

Há cerca de dois anos, foi feito um estudo em HSA esplénicos tratados com cirurgia, quimioterapia com doxorubicina e vacinação com células dendríticas, que revelou resultados promissores, eventualmente extrapoláveis para a medicina humana, infelizmente este tipo de vacinação ainda não foi estudada como tratamento em casos de HSA com localização cardíaca (Konduri *et al.* 2019).

Um estudo recente revelou também que a utilização de imunoterapia, através de vacinas autólogas, tem grande utilidade no tratamento de HSA e em particular em casos em que já existem metástases (Lucroy *et al.* 2020). Este estudo tem uma relevância maior dada a metastização precoce que caracteriza esta neoplasia e o sucesso reduzido dos tratamentos anteriormente referidos. Este tipo de tratamento não está associado a efeitos secundários relevantes e obteve um TMS de 142 dias.

3.2.6. Prognóstico

O prognóstico destes casos é mau. A maioria dos casos não têm potencial cirúrgico e não respondem favoravelmente ao tratamento médico (Morris *and* Dobson 2001). Quando a cirurgia é possível, não está normalmente associada a complicações graves (Weisse *et al.* 2005), no entanto existe risco de arritmias atriais ou ventriculares, anemias, CID e pneumonia (Aronsohn 1985).

Consoante o tratamento realizado ao animal, o TMS difere consideravelmente. No estudo realizado por Yamamoto e seus colaboradores (2013) o TMS em cães sem tratamento foi de 7.1 dias e em cães em que apenas foi realizado tratamento quimioterápico foi de 27 dias. O tratamento cirúrgico resultou num TMS de 86 dias e a associação do tratamento cirúrgico com quimioterapia apresentou um TMS de 189 dias. Outro estudo obteve um TMS de 42 dias com tratamento apenas cirúrgico e de 175 dias no caso da associação da cirurgia com quimioterapia (Weisse *et al.* 2005). Aronsohn (1985), por sua vez, alcançou um TMS de 4 meses com tratamento apenas cirúrgico.

Os reduzidos TMS são uma consequência da metastização precoce que caracteriza esta neoplasia (Robinson WF *and* Robinson NA 2016).

O estadiamento é importante para aferir o prognóstico, embora no caso dos HSA este tenha algumas limitações, uma vez que os animais no estadio I têm melhor prognóstico relativamente aos animais do estadio II ou III. Apesar disso a sobrevida após diagnóstico desta neoplasia é relativamente reduzida (Ville *et al.* 2017; Batschinski *et al.* 2018).

4. Caso de hemangiossarcoma na base do coração em *Canis lupus familiaris*

4.1. Introdução

Este trabalho enquadra-se no estágio curricular realizado no âmbito do mestrado integrado em medicina veterinária, da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa. O estágio foi realizado na clínica Benavet Terraços da Ponte, em Sacavém, sob orientação do Professor Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís.

4.2. Objetivo

O objetivo proposto para trabalho foi a descrição de um caso clínico como exemplo de uma abordagem no tratamento de HSA cardíaco. Complementarmente a esta descrição foi realizado um pequeno estudo retrospectivo com base em dados do Laboratório de Patologia do INIAV e do Laboratório de Anatomia Patológica da FMV da Universidade de Lisboa, com o objetivo de reunir mais informação sobre a prevalência e a epidemiologia destes tumores nos cães.

4.3. Materiais e Métodos

4.3.1. Caso Clínico

Um canídeo, do sexo feminino, de raça cruzada de Labrador Retriever, com cerca de 6 anos de idade, apresentou-se à consulta, no dia 12 de outubro de 2020, referenciado por uma colega para realização de uma ecocardiografia.

A carta de referência do médico veterinário indicava que a cadela em questão se tinha apresentado na clínica referente inanimada, com mucosas pálidas. A colega tinha realizado um exame ecográfico muito sumário, que permitiu a deteção de uma grande quantidade de líquido contido no saco pericárdico. Após a drenagem do líquido, a paciente recuperou e foi encaminhada para consulta com o Professor Sales Luís, com indicação de suspeita de massa cardíaca.

Em consulta, na Benavet, foi realizado um exame de estado geral e uma ecocardiografia com o aparelho Esaote MyLab™ Alpha e a sonda SP2430 (1-4 MHz), com base no *preset* “Canídeo Médio” da marca. Foi também efetuada uma ecografia abdominal com a sonda mC3-11 (3-11 MHz).

Após realização do exame ecográfico, já na receção, a cadela ficou repentinamente prostrada, com mucosas pálidas, pulso fraco e falta de vivacidade. A paciente foi imediatamente encaminhada de volta para a sala de consulta e foi realizada uma

pericardiocentese de urgência. Este procedimento realizou-se com o animal em decúbito lateral esquerdo e utilizando a visualização ecográfica como guia (aparelho e sonda cardíaca referidos acima).

Para a realização da pericardiocentese, foi preparado um campo cirúrgico extenso no hemitórax direito, entre a terceira e a oitava costela, de forma a reduzir ao mínimo o risco de lesão pulmonar e perfuração de vasos coronários, que se localizam maioritariamente no lado esquerdo (Ware *and* Ward 2019). Fez-se a tricotomia da região e a antissépsia com Betadine® solução cutânea (iodopovidona, Meda Pharma). A punção foi realizada no quarto espaço intercostal (EIC) direito, junto à quinta costela (de forma a evitar a artéria intercostal), próximo das junções costocondrais, com um Venofix® Safety (agulha *butterfly*, 21G, BBraun) ligado a uma Discofix® C (torneira de três vias, BBraun), que por sua vez tinha uma seringa de 20 ml acoplada, para evitar um eventual pneumotórax iatrogénico, mantendo a pressão negativa, como descrito por Kudnig *and* Monnet (2012) e por MacPhail (2013).

Aquando da perfuração do pericárdio foi sentido um alívio de pressão, fixou-se a agulha e foi realizada a aspiração com a seringa, através da torneira de três vias. Foi prescrito Epsicaprom® (ácido aminocapróico, Bial, 17 mg/kg SID 5 dias) *per os* (PO) para contrariar futuras hemorragias.

Perante o estado clínico da cadela e o risco recorrência dos episódios de hemorragia e tamponamento cardíaco, foram apresentadas, aos tutores, as várias opções de tratamento, tanto médicas como cirúrgicas, e o prognóstico negativo associado a este tipo de neoplasia. Os tutores decidiram optar pela abordagem cirúrgica, com pericardiectomia e tentativa de extirpação da massa.

Dia 14 de outubro de 2020, a paciente apresentou-se para cirurgia. Foi realizada uma pré-medicação anestésica com Calmivet® (acepromazina, Vetoquinol; 0,02 mg/kg) intramuscular (IM), foi colocado um Introcan® Safety (cateter intravenoso, 22G, Bayer) na veia cefálica do membro anterior direito e a indução anestésica foi realizada com Propofol®lipuro 1% (propofol, BBraun; 6 mg/kg) IV. Após indução, o animal foi colocado com perfusão de soro fisiológico (NaCl 0.9%, BBraun) IV, entubado com um tubo endotraqueal teleflex com *cuff* (Teleflex Medical, 8 mm) e a anestesia foi mantida com Isoflurin® (isoflurano, Hifarmax). A monitorização da anestesia foi assegurada através do monitor Cygnus 1500 Vet e da auscultação através de um estetoscópio esofágico. No dia da cirurgia foi realizada uma cobertura antibiótica com Vetrimox® L.A. (Amoxicilina, Ceva; 15 mg/kg) IM, e administrado Tolfenide® 4% (Ácido Tolfenâmico, Vetoquinol; 4mg/kg) IM para controlo analgésico.

Na preparação para a cirurgia foi realizada a tricotomia mais extensa da região do tórax lateral direito e feita a antissépsia inicial com Betadine® espuma cutânea (iodopovidona, Meda Pharma) diluída em água 1:1, seguida de Álcool Etílico Sanitário 70% (AGA) e, por fim, Betadine® solução cutânea.

O animal foi posicionado na mesa de cirurgia em decúbito lateral esquerdo, foram colocados os panos de campo e deu-se início à cirurgia com a realização de uma incisão na pele da região correspondente ao quarto EIC direito e efetuando o desbridamento até atingir os músculos intercostais. Após rebatimento do músculo grande dorsal, foi realizada a incisão dos músculos intercostais do quarto EIC e da pleura através da utilização de um bisturi. A partir do momento em que a pleura deixou de estar intacta, a respiração foi assegurada através de ventilação assistida até ao término da cirurgia. A ventilação assistida é importante porque a abertura da pleura leva ao colapso do pulmão direito e mesmo que o animal tenha respiração espontânea esta não é eficiente. A ventilação foi realizada manualmente através da compressão do balão de anestesia, em sistema anestésico circular fechado, e foi mantida uma frequência respiratória de cerca de 15 respirações por minuto.

De forma a permitir a obtenção de uma boa janela de visualização dos órgãos torácicos, foram colocadas compressas de 10 x 10 cm nos bordos da ferida cirúrgica e colocado um afastador Finochietto. Seguidamente procedeu-se ao afastamento do lobo cranial caudalmente com recurso a compressas de 15 x 15 cm, de forma a permitir o acesso ao coração.

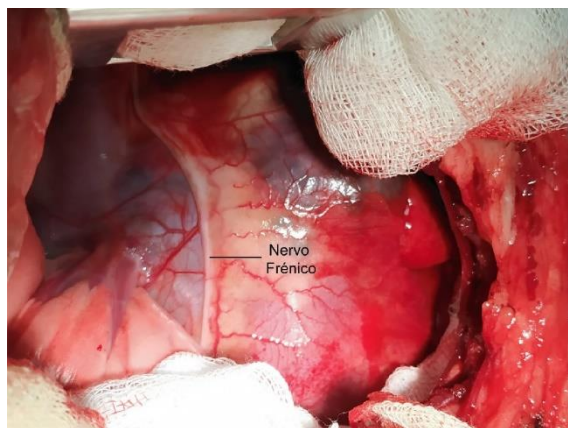


Figura 2: Identificação do nervo frénico previamente à incisão do pericárdio. Original.

Após visualização do coração, o nervo frénico foi identificado (Figura 2) e afastado do campo cirúrgico através de um ponto de fixação à parede torácica com um fio Silkam® 2/0 (seda, BBraun). O saco pericárdico foi depois gentilmente tracionado, ventralmente ao nervo frénico, através de duas pinças mosquito. Foi realizada uma pequena incisão com a ajuda de uma tesoura, entre as duas pinças, que permitiu a drenagem do líquido pericárdico. A incisão no pericárdio foi

aumentada, formando um corte em T desde a base até ao ápex e ao longo da base do coração (Figura 3), ventralmente ao nervo frénico. Foram realizadas duas suturas de fixação com um fio Silkam® 2/0 para permitir a tração deste saco e assim facilitar o acesso ao coração.

Quando se obteve acesso ao coração propriamente dito e ao tumor, foi colocada uma pinça hemostática tangencial de Satinsky, de forma a pinçar a base da aurícula direita. Posteriormente, foi feita a excisão da mesma, distalmente à pinça, tendo o cuidado de deixar uma margem de tecido para suturar. Realizou-se, depois, uma sutura contínua de colchoeiro reforçada, proximalmente à pinça, com Surgicryl® 4/0 PGA (ácido poliglicólico, smi), removeu-se a pinça e reforçou-se a sutura com uma sutura contínua simples com Surgicryl® 4/0 PGA (Figura 4). Por fim foi efetuado o corte do restante saco pericárdico utilizando uma tesoura.

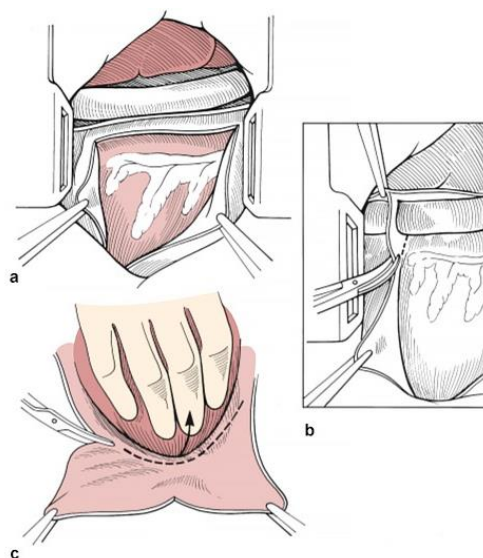


Figura 3: Esquema ilustrativo da pericardiectomia subtotal. Adaptação de MacPhail 2013.

Legenda: a- Corte em T no pericárdio subfrênico; b- extensão do corte ao longo da base do coração; c- tração do pericárdio livre e corte ao longo do bordo distal do coração.

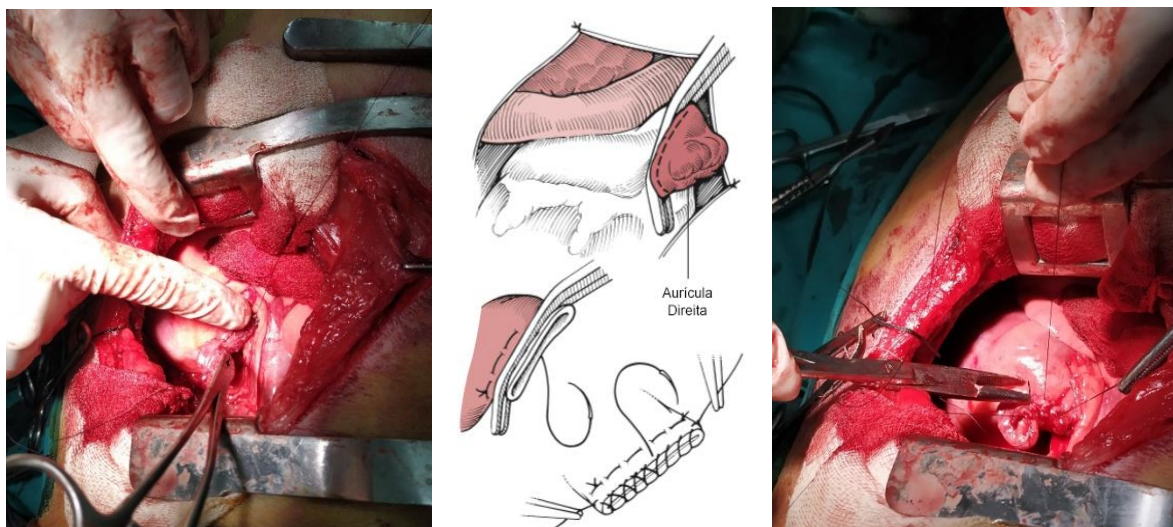


Figura 4: Representação da auriculectomia.

Legenda: Centro- esquema ilustrativo da extirpação tumoral (adaptação de MacPhail 2013); Esquerda- sutura de colchoeiro proximal à pinça tangencial de Satinsky após excisão da massa (original); Direita- sutura simples após remoção da pinça tangencial de Satinsky (original)

Uma vez concluída a intervenção sobre o coração, foram removidos todos os pontos de fixação temporária e procedeu-se à colocação de um dreno (AS DR 3390, Maersk Medical), de forma a permitir a drenagem de ar e líquidos após o encerramento do tórax. Para tal, foi realizada uma incisão na pele, na zona do décimo EIC, e perfuraram-se os músculos intercostais, introduzindo o dreno com a ajuda de uma pinça hemostática. O dreno

foi direcionado através do interior do tórax até à zona ventral do mesmo. Na ponta exterior do dreno foi acoplado um Discifix® C com fixação da parte exterior do dreno à pele com Silkam® 0 através de uma sutura de sandália chinesa.

De seguida, iniciou-se o fecho do tórax com fio Surgicryl® 2/0 PGA fazendo-o passar no terceiro e quinto EIC. Após esta passagem, não foi realizado qualquer ponto e o fio foi cortado, deixando as pontas compridas e fixas através de uma pinça hemostática, este procedimento foi realizado oito vezes, ao longo da ferida cirúrgica (Figura 5). As pinças hemostáticas que fixaram os fios foram utilizadas de forma a permitir tração sobre os mesmos para encerrar o tórax. Os nós dos pontos foram realizados alternadamente enquanto o ajudante de cirurgião manteve a tensão através dos fios ainda fixos com as pinças hemostática e assim promoveu-se a justaposição das costelas o mais anatomicamente correta quanto possível.

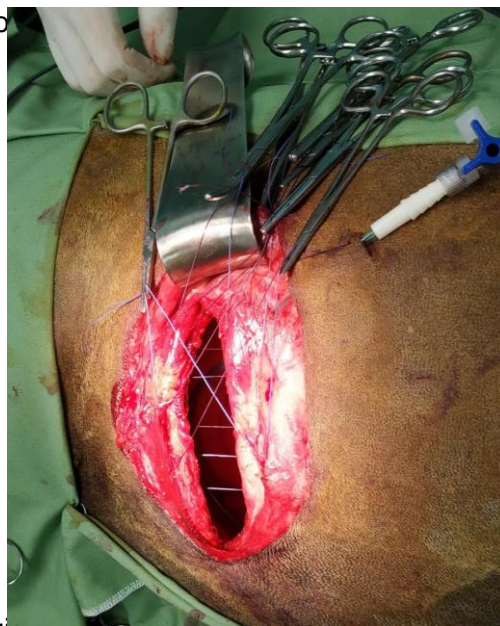


Figura 5: Imagem dos pontos entre o terceiro e quinto EIC antes do encerramento do tórax. Original.

Antes do término da cirurgia foi ainda realizada uma anestesia “em L”, infiltrando Anestasin® (cloridrato de lidocaína, Laboratório Sorológico, 4 mg/kg) em duas linhas, uma perpendicular as costelas e dorsalmente ao corte dos músculos intercostais e uma paralelamente às costelas, cranialmente ao corte dos músculos intercostais, de forma a diminuir ao máximo a dor pós-cirúrgica.

Por fim, foi feita uma aproximação de tecidos com um fio Surgicryl® 2/0 PGA através de uma sutura contínua simples. A sutura da pele foi realizada com recurso a pontos simples e fio Silkam® 0.

Ao longo da cirurgia, foi utilizado um bisturi elétrico bipolar (30629 Diatermo MB 160D - mono-bipolar - 160 W, Gima) de forma a colmatar qualquer eventual hemorragia menos significativa e evitar hemorragias no desbridamento de tecidos.

Após o término da cirurgia, foi acoplada uma seringa de 20 ml à torneira de 3 vias previamente colocada no dreno, de forma a extrair o ar do tórax, promovendo a obtenção de vácuo.

A ferida cirúrgica foi protegida com um penso, fixo através de uma ligadura em torno do tórax. Este penso foi ainda protegido com uma capa protetora PetMed®.

O canídeo foi mantido em observação na sala de internamento da clínica nas horas que sucederam a cirurgia, de forma a acompanhar a sua evolução. A recuperação anestésica decorreu de forma esperada, sem qualquer problema a assinalar, uma hora e meia após a cirurgia, a cavidade torácica foi drenada e 4 horas após a cirurgia a paciente foi com os donos para casa, com o dreno torácico, regressando no dia seguinte. Foi realizada uma cobertura antibiótica com Cefaseptin® (cefalexina, Vetoquinol; 15 mg/kg BID 10 dias) PO e o manejo da dor foi alcançado com Nolotil® (metamizol magnésico, Boehringer Ingelheim; 20 mg/kg BID 5 dias) PO e, em caso de necessidade, Tramal® (cloridrato de tramadol, Grünenthal, 3 mg/kg) PO.

A massa retirada cirurgicamente foi acondicionada num frasco e fixa com formol tamponado a 10%, tendo sido posteriormente enviada para o Laboratório de Histopatologia da FMV.

No dia 15 de outubro de 2020, a paciente voltou à clínica veterinária para avaliação pós-cirúrgica, procedeu-se à drenagem torácica até obtenção de vácuo e o dreno foi retirado, foi realizada a antissépsia da ferida cirúrgica com Betadine® solução cutânea e colocado um novo penso.

Nos dias 20 e 27 de outubro de 2020, a cadela em questão regressou à clínica para reavaliação, antissépsia da ferida cirúrgica, remoção de suturas e realização de novos pensos, tendo sido passada a alta cirúrgica no último dia.

Dia 11 de novembro de 2020, a cadela voltou à Benavet, os tutores referiram que a paciente estava prostrada e menos ativa. Neste dia foi realizada a colheita de sangue para hemograma.

Dia 13 de novembro de 2020, a paciente apresentou-se à consulta ligeiramente dispneica e foi realizada uma ecografia torácica. Procedeu-se à drenagem de líquido pleural. O animal foi também submetido a 40 minutos de oxigenoterapia.

No dia 14 de novembro, a cadela regressou à Benavet, os donos referiram prostração, inapetência e dispneia e voltou a realizar-se uma ecografia sumária. Foi administrado Dexacortin® (dexametasona, MSD, 0,5mg/kg) IM. Neste mesmo dia, a cadela voltou com dispneia evidente e foi realizada a eutanásia do animal, com Euthanimal® 40% (Pentobarbital sódico, Nephar, 80 mg/kg).

4.3.2. Estudo Retrospetivo

Para o estudo retrospectivo associado a este trabalho foram recolhidos dados referentes a dois laboratórios na área metropolitana de Lisboa, o Laboratório de Anatomia Patológica da FMV da Universidade de Lisboa e ao Laboratório de Patologia do INIAV.

As informações recolhidas correspondem a análises citológicas, histopatológicas e necrópsias relativas a tumores cardíacos em animais da espécie *Canis lupus familiaris*. Foram incluídas neste estudo as análises realizadas no período compreendido entre 1 de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2020.

Os dados recolhidos foram tratados com recurso ao programa Microsoft Excel 360®. A análise estatística realizada diz respeito à prevalência dos vários tumores primários do coração. Relativamente aos HSAs, em particular, foi realizada uma análise mais pormenorizada, tendo em atenção a distribuição etária, o sexo e a raça dos animais, assim como a localização do tumor e de eventuais metástases, os sinais clínicos associados a cada animal e a causa de morte.

4.4. Resultados

4.4.1. Caso clínico

No dia 12 de outubro de 2020, o exame de estado geral realizado à cadela em questão relevou vivacidade e responsividade, mucosas rosadas, linfonodos normodimensionados, hidratação normal, pulso forte e normotermia. A auscultação pulmonar não revelou nenhuma anomalia, no entanto a auscultação cardíaca revelou um ligeiro abafamento dos sons cardíacos normais. As frequências respiratória e cardíaca foram ambas consideradas normais.

A ecocardiografia realizada revelou a presença de uma margem de líquido no interior do saco pericárdico residual, com cerca de 1 cm de margem e uma massa suspeitamente atrial com 4 a 5 cm de eixo maior (Figura 6).

A ecografia abdominal foi realizada para pesquisa de eventuais lesões hepáticas ou esplénicas, que não foram encontradas.



Figura 6: Imagens da ecocardiografia realizada a 12 de outubro. Imagens cedidas pela Clínica Veterinária Benavet.

Legenda: As imagens a, b e c apresentam a massa cardíaca delimitada através de setas pretas. Foram realizadas medições em vários cortes da massa. a- relação aurícula esquerda/aorta com um valor correspondente a 0.94; b- corte da massa com eixo maior de 45.4mm; c- corte da massa com eixo maior de 48.2mm

Após realização do exame ecográfico, a pericardiocentese realizada em contexto de urgência resultou na drenagem cerca de 130 ml de um líquido vermelho-escuro que não coagulou.

A cirurgia realizada no dia 14 de outubro de 2020 revelou a presença de pequenas pontuações avermelhadas no pulmão, suspeitamente metástases do tumor cardíaco principal, o procedimento cirúrgico descrito nos materiais e métodos foi bem-sucedido, com aparente remoção do tumor pela base da aurícula e sem sinais de sangramento secundário. A paciente manteve-se estável ao longo de toda a cirurgia.

A drenagem uma hora e meia após a cirurgia resultou na obtenção 40 ml de líquido sanguinolento da cavidade torácica e 4 horas após a cirurgia, a cadela foi com os tutores para casa, com o dreno torácico em vácuo.

A massa do átrio direito apresentava aspeto irregular e hemorrágico, de cor vermelho-escuro (Figura 7), com 5 a 6 cm de eixo maior (Figura 8). Foi enviada para análise histopatológica e o respetivo relatório revelou que se tratava de um HSA na parede do átrio direito, com sinais de invasão do tecido adiposo adjacente (Anexo 1).

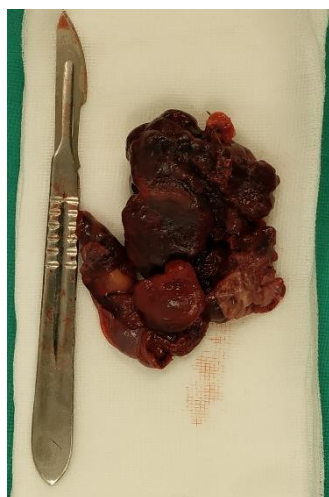


Figura 8: Massa extirpada com bisturi cabo nº4 para escala. Original.

Dia 15 de outubro de 2020 foram drenados 20 ml de líquido serosanguinolento até obter vácuo e o dreno foi retirado, a ferida cirúrgica tinha um aspeto normal.

Nos dias 20 e 27 de outubro de 2020 foram retirados pontos de sutura, a cadela apresentou-se com vivacidade, mucosas rosadas, temperatura normal, linfonodos normodimensionados e pulso forte, a auscultação pulmonar e cardíaca não apresentou qualquer anormalidade.

Dia 11 de novembro de 2020, a cadela voltou à Benavet com queixas de prostração e menos atividade. Ao exame físico, o animal mostrou-se nervoso, taquicárdico, com pulso fraco e mucosas pálidas. Neste dia foi realizada a colheita de sangue para hemograma que revelou uma ligeira anemia macrocítica e hiperocrômica (eritrócitos 4,72; hemoglobina 12,8; hematócrito 36,5; volume globular médio 77,3; hemoglobina corpuscular média 27,1).

Dia 13 de novembro de 2020, a cadela apresentou-se ligeiramente dispneica, com mucosas pálidas, a ecografia torácica revelou presença de líquido na cavidade torácica. Procedeu-se à drenagem de 40 ml de líquido hemático, permanecendo algum líquido no tórax. A paciente não reagiu bem à drenagem, mostrou-se nauseada, prostrada e com as mucosas pálidas e, por esse motivo, foi realizada oxigenoterapia.

No dia 14 de novembro, à ecografia, constatou-se uma maior acumulação de líquido na cavidade torácica e a observou-se uma massa em torno da aorta com 4cm de diâmetro maior. Esta massa era presumivelmente uma recidiva do HSA, que ditou, mais tarde, a eutanásia do animal, apenas um mês após a cirurgia.



Figura 7: Massa associada ao átrio direito. Original.

4.4.2. Estudo Retrospectivo

Relativamente ao estudo retrospectivo complementar a este trabalho, no período compreendido entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020 foram analisados pelos anatomopatologistas 37 tumores no coração. Destes, 30 corresponderam a HSAs (Anexo 2), três a quemodectomas, dois a mesoteliomas, um a linfoma e um a sarcoma indiferenciado (Anexo 3). Ou seja, dos tumores analisados cerca de 80% foram classificados como HSA, por esse motivo, deste ponto em diante o tratamento de dados será apenas referente a este tipo de tumor. Dos HSAs analisados, 27 corresponderam a necrópsias (90% das análises), duas análises corresponderam a histopatologias e apenas uma correspondeu a citologia.

Dos trinta animais com HSAs, 66% foram identificados em machos e 33% em fêmeas (Gráfico 8).

As raças mais representadas neste estudo foram Pastor Alemão ou cruzado (30%) e Labrador Retriever ou cruzado (10%) e não foi identificado nenhum Golden Retriever nesta amostra (Gráfico 9). 33% dos animais deste estudo tinham raça indeterminada e foi identificado apenas um animal das seguintes raças: Schnauzer, Yorkshire Terrier, Pastor Belga, Podengo, Pitbull, Cane Corso, Braco Weiner e Border Collie.

Gráfico 8: Distribuição do sexo dos animais com hemangiossarcoma.

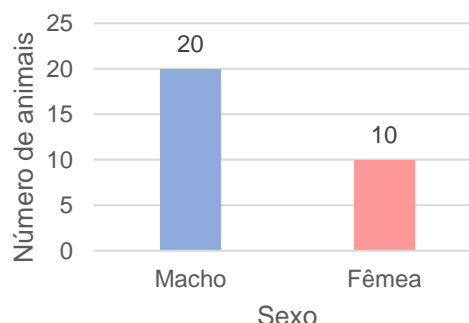
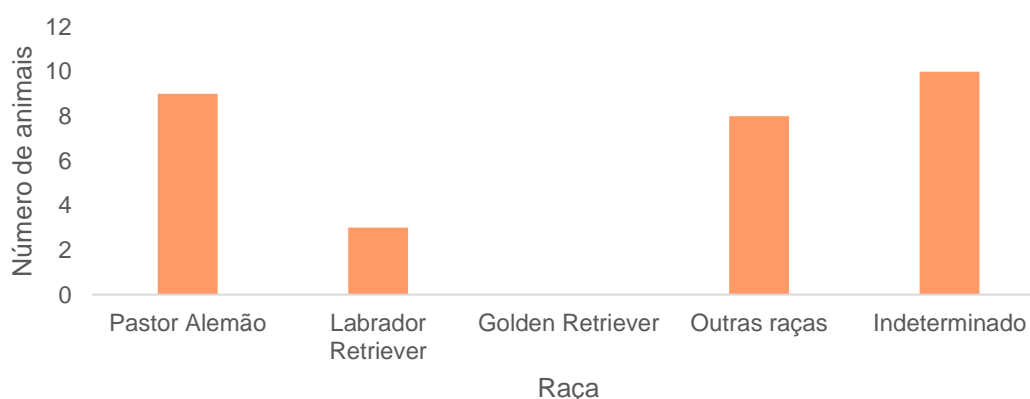
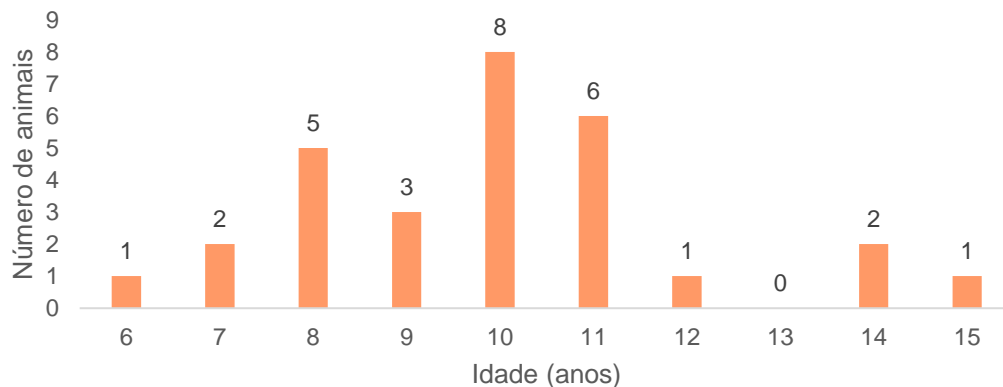


Gráfico 9: Distribuição das raças dos animais com hemangiossarcoma.



Apenas 29 animais tinham referência à sua idade, sendo que todos eles tinham entre 6 e 15 anos (Gráfico 10). A maioria dos animais desta amostra tinham 10 anos.

Gráfico 10: Distribuição de idades dos cães com hemangiossarcoma.



A causa de morte apenas foi identificada em 25 cães, sendo que 64% das mortes foram consequentes a tamponamento cardíaco, 24% a hemorragia de metástases e 12% a eutanásia (Gráfico 11).

A localização da neoplasia foi descrita em todos os casos de HSA, sendo que 90% foram identificados na aurícula ou no átrio direitos. Outras das localizações indicadas foram a transição atrioventricular direita (dois casos) e o átrio esquerdo (um caso).

Foram identificadas metástases em 23 dos cães deste estudo, sendo que 65% dos animais com metástases tinham mais do que um órgão com este tipo de lesões. Os órgãos mais afetados foram os pulmões, seguidos do fígado e baço (Gráfico 12).

Gráfico 11: Causa de morte dos animais com hemangiossarcoma.

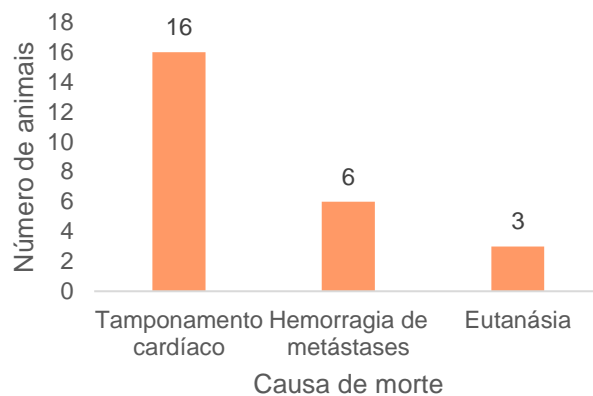
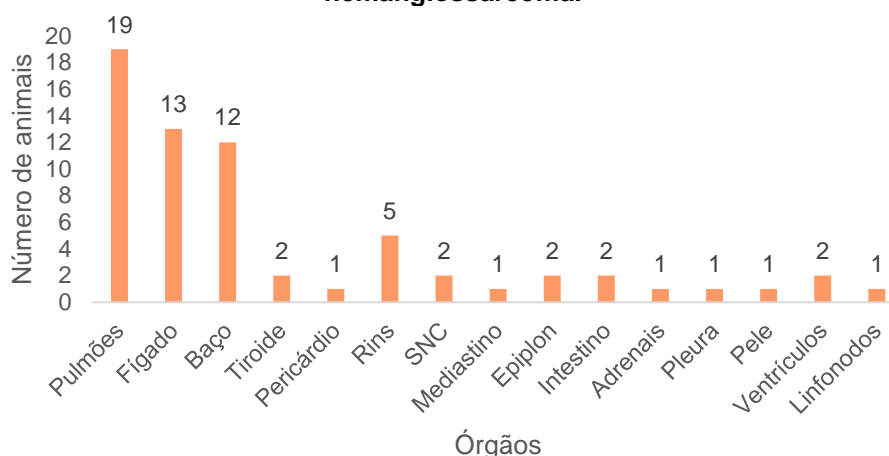


Gráfico 12: Distribuição dos órgãos com presença de metástases em animais com hemangiossarcoma.



Legenda: SNC- Sistema Nervoso Central

Quinze dos animais deste estudo tinham na requisição de análise indicação de sinais clínicos, sendo o mais frequente a morte súbita (67%), seguido de prostração (33%) e mucosas pálidas (26%). Alguns dos sinais clínicos menos frequentes são intolerância ao exercício (13%), dispneia (13%), tosse (13%), anorexia (13%), sinais gastrointestinais (6%), hipersíalía, (6%), sinais neurológicos (6%), perda de peso (6%), desmaio (6%), pulso discordante (6%) e taquicardia (6%).

4.5. Discussão

4.5.1. Caso clínico

Considerou-se que a abordagem diagnóstica a este caso foi adequada, uma vez que a ecografia é um dos meios complementares mais úteis no diagnóstico deste tipo de neoplasia (Porciello 2007; White *and* Lascelles 2011). A ecografia abdominal é também importante, uma vez que uma percentagem significativa dos animais diagnosticados com HSA cardíaco têm HSA esplênico concomitante, o que complica o prognóstico e pode provocar a morte do animal, em caso de rotura (Waters *et al.* 1988; Boston *et al.* 2011).

Poderiam ter sido realizados também outros tipos de exames complementares de diagnóstico mencionados anteriormente neste trabalho. Como é o caso da radiografia torácica com três incidências ou a TC para melhor caracterização da massa e pesquisa de metástases pulmonares (Rishniw 2004; Clifford *and* Lorimier 2017), uma angiografia para maior definição da massa (Morris *and* Dobson 2001), um ECG para pesquisa de possíveis anomalias rítmicas não detetadas na ecocardiografia ou até eventualmente uma toracoscopia (White *and* Lascelles 2011). Estes exames não foram realizados para não adiar a cirurgia e evitar que voltassem a acontecer episódios de hemorragia. É de referir

que, no período de anestesia, a monitorização incluiu um registo eletrocardiográfico que não evidenciou qualquer alteração. O líquido drenado do pericárdio poderia também ter sido analisado, não foi o caso visto que havia indícios fortes de que este líquido fosse resultante de hemorragia do tumor localizado no coração e a sua análise provavelmente não seria relevante a nível de diagnóstico.

No caso descrito, perante a suspeita de HSA, decidiu-se optar pela abordagem cirúrgica, em grande parte motivada pelos dois episódios de tamponamento cardíaco que se deram num curto espaço de tempo. A decisão de avançar para cirurgia teve como objetivo prolongar ao máximo o tempo de vida do animal, numa perspetiva paliativa, apesar do mau prognóstico associado. Esta opção possibilita o prolongamento do tempo de vida da paciente, o que permite aos tutores processarem a informação relativa ao estado clínico do animal e adaptarem-se à nova realidade. Este tempo de adaptação é importante, uma vez que a cadela não tinha sintomatologia relevante anterior ao primeiro episódio de tamponamento e era um animal com grande vivacidade e muita energia, o que torna a aceitação deste prognóstico difícil.

Antes de qualquer abordagem cirúrgica, foram resolvidas as situações que colocavam em risco a vida no animal, nomeadamente o tamponamento cardíaco. Esta situação que tem como consequências a diminuição do *output* cardíaco e a falência cardíaca direita, podendo, em casos graves, resultar em choque cardiogénico (Kudnig e Monnet 2012). Por esse motivo, no dia 12 de outubro de 2020, foi realizada a pericardiocentese. Idealmente, durante o procedimento, o animal deveria ter sido monitorizado através de um ECG, para detetar contrações ventriculares prematuras que indicam que a agulha tocou no epicárdio (Kudnig e Monnet 2012). O ECG não foi realizado porque a pericardiocentese foi realizada em contexto de emergência.

Previamente à cirurgia, além dos exames complementares referidos anteriormente para diagnóstico e determinação da localização da massa, seria aconselhável a realização de hemograma, análises bioquímicas e testes de coagulação para determinar se existem doenças concomitantes e a eventual necessidade de uma transfusão pré-cirúrgica (Kudnig e Monnet 2012). Estas análises não foram realizadas porque se decidiu que, independentemente dos valores das análises, a cirurgia seria a única solução definitiva para evitar um novo episódio de tamponamento cardíaco e a esta foi marcada com a maior brevidade possível.

Devido aos episódios de hemorragia da massa cardíaca, foi prescrito, antes da cirurgia, Epsicaprom® (ácido aminocapróico, Bial), um anti-fibrinolítico, de forma a favorecer a coagulação sanguínea pré-cirurgicamente e evitar novos episódios de tamponamento

cardíaco. Este fármaco, embora não disponível em medicina veterinária, já foi usado com algum sucesso na prevenção de hemorragias derivadas de neoplasias (Davis *and* Bracker 2016).

A abordagem escolhida para este caso passou por uma auriclectomia associada a uma pericardiectomia subtotal sub-frênica. Foi escolhido o acesso lateral direito, uma vez que o exame ecocardiográfico determinou que seria o mais adequado, tendo em conta a localização da massa, mas também porque é o lado do tórax com menor risco de hemorragia, uma vez que há uma maior quantidade de vasos no lado esquerdo do tórax (Ware *and* Ward 2019). Existem outras opções cirúrgicas disponíveis que podiam ter sido realizadas, como a pericardiectomia total, a pericardiectomia por toracoscopia (MacPhail 2013) ou a realização de apenas uma biópsia sem tentativa de extirpação tumoral (Kudnig e Monnet 2012).

A técnica de extirpação da massa utilizada foi descrita por MacPhail (2013), podendo sofrer algumas adaptações como a utilização de um agrafador TA 30-V3 em vez da sutura manual da base da aurícula. A extirpação deste tipo de tumores também pode ser realizada através de toracoscopia, preferencialmente de acesso transdiafragmático, com utilização de um agrafador Endo GIA para sutura do átrio e corte da massa. Esta opção nem sempre é bem-sucedida, nomeadamente quando a espessura do tecido da base da aurícula é superior à capacidade do agrafador ou se a tração sobre a massa for excessiva, resultando na sua rotura (Ployart *et al.* 2013). Foi descrita ainda uma técnica alternativa, em casos em que a massa se encontra fortemente aderente à parede do átrio, que envolve a utilização de um enxerto autólogo do pericárdio que é suturado à parede do átrio, desta forma a perda de tecido inerente à remoção da massa é compensada através do enxerto (Brisson *and* Holmberg 2001).

Relativamente à analgesia efetuada, esta poderia ter sido diferente, uma vez que a utilização de tramadol em cães, hoje em dia é controversa (Budsberg *et al.* 2018). O tramadol tem eficácia reduzida em alguns cães, uma vez que este fármaco tem de ser metabolizado a nível hepático para obtenção do metabolito com ação antinociceptiva (M_1). Esta metabolização é pouco eficiente existindo uma maior metabolização do tramadol noutro tipo de metabolito, sem ação nociceptiva (M_2), que se liga aos recetores opioides, impedindo a ligação de M_1 (Georgi *et al.* 2009; Kögel *et al.* 2014; Jimenez *et al.* 2016). Ainda assim, um estudo que comparativo entre a utilização de tramadol e a utilização de fentanil transdérmico, uma das alternativas viáveis, obteve resultados semelhantes a nível de controlo da dor, por parte dos dois grupos (Read *et al.* 2019).

Alternativamente ao protocolo analgésico utilizado, poderia ter-se recorrido a um protocolo com fentanil transdérmico ou em constant rate infusion (CRI) no dia da cirurgia (Read et al. 2019). A utilização de ácido tolfenâmico por via oral, em detrimento do metamizol magnésico poderia também ser uma opção, uma vez que o metamizol atualmente não se encontra disponível como medicamento veterinário, em Portugal.

Relativamente à analgesia local, a sua realização é também preconizada previamente à incisão dos tecidos (estímulo nociceptivo), podendo ser realizado um bloqueio paravertebral torácico ou um bloqueio dos nervos intercostais antes e depois da cirurgia, alternativamente ao protocolo utilizado no dia 14 de Outubro, recorrendo a lidocaína ou a bupivacaína, que tem um efeito mais prolongado (Morimoto 2015; Portela et al. 2019; Grub and Lobprise 2020).

Além da opção cirúrgica existe também a abordagem médica, que se baseia na utilização quimioterapia e outros coadjuvantes, nomeadamente inibidores da angiogénese. No entanto o tempo de sobrevida dos animais submetidos a este tipo de terapêutica é bastante reduzido, quando esta não é associada à cirurgia (Yamamoto *et al.* 2013).

A utilização de quimioterapia como coadjuvante à cirurgia, normalmente inicia-se cerca de 23 dias após a mesma (Weisse *et al.* 2005). Neste caso, esse tipo de fármacos não chegou a ser utilizado, dado o estado clínico do animal, que começou a apresentar mucosas pálidas, episódios de dispneia e prostração.

Dada a metastização precoce característica deste tipo de neoplasia (Clifford and Lorimier 2017), que neste caso se expressou através das lesões sugestivas de metástases pulmonares observadas, que, no entanto, não foram confirmadas histopatologicamente, e pela recidiva do tumor junto à aorta. O eventual início da quimioterapia nesta cadela não teria um impacto significativo no tempo de sobrevivência, uma vez que cerca de um mês após a cirurgia existiam fortes indícios de metastização na cavidade torácica, com deteção de uma massa junto à aorta, que já provocava impactos graves na qualidade de vida do animal, acabando por determinar a sua eutanásia.

Neste caso em particular, a realização da cirurgia resultou num tempo de sobrevivência pós-cirúrgico de 31 dias, tendo sido assumido à partida o mau prognóstico associado. O tempo de sobrevivência do canídeo referido foi mais reduzido do que os TMS determinados nos estudos de Weiss e da sua equipa (2005) e de Yamamoto e dos seus colaboradores (2013). Foi também menor que o tempo de sobrevivência pós-cirúrgica descrito por Merhavi e pela sua equipa (2019). Este dado pode eventualmente ser explicado pelo facto de a cadela em questão ter alguns fatores que pioraram o seu prognóstico, como o facto de apresentar lesões sugestivas de metástases no pulmão quando foi sujeita a

cirurgia (encontrava-se, portanto, no estadio II) e a existência de dois episódios de tamponamento cardíaco (Batschinski *et al.* 2018).

4.5.2. Estudo Retrospectivo

Relativamente ao estudo retrospectivo associado a este trabalho, a sua realização permitiu um melhor entendimento sobre a prevalência dos HSA relativamente a outros tumores cardíacos. Permitiu também uma melhor caracterização dos HSA cardíacos e da sua epidemiologia. A realização deste tipo de estudo permite uma preparação melhor dos médicos veterinários para lidar com estes casos e, eventualmente, promove um diagnóstico mais precoce dos animais que poderão ter uma maior predisposição para desenvolver HSA.

Neste estudo, os HSA foram os tumores cardíacos mais comuns na espécie *Canis lupus familiaris*, tal como apontado por diversas fontes bibliográficas (Ware *and* Hopper 1999; Tobias *and* McNiel 2008; Ware *and* Ward 2019), correspondendo a 80% dos tumores analisados. O segundo tumor mais prevalente foi o quemodectoma, o que também está descrito (Tobias *and* McNiel 2008; Ware *and* Ward 2019).

Relativamente à distribuição a nível de sexo dos animais com HSA, este estudo incluiu 20 machos e apenas 10 fêmeas. A este nível, a literatura veterinária não é explícita, existindo alguns estudos que apontam para uma prevalência semelhante em ambos os sexos (Aronsohn 1985; Ware *and* Hopper 1999) e outros que indicam uma prevalência superior nos machos em relação às fêmeas (Brown *et al.* 1985; Yamamoto *et al.* 2013).

Para este trabalho não foi apurado o estado reprodutivo dos animais analisados. No entanto, está descrito um aumento de prevalência de HSA em fêmeas ovariectomizadas e em cães não-orquiectomizados (Ware *and* Hopper 1999). A falta de dados relativos ao estado reprodutivo dos casos avaliados, não permitiu que fossem obtidas conclusões em relação a este tópico.

A maioria dos estudos encontrados na bibliografia relativos a HSA apontam para uma sobre-representação de algumas raças ou cruzamentos dessas raças, como é o caso dos Pastores Alemães, dos Golden Retrievers e dos Labradores Retrievers, o que pode estar relacionado com algum tipo de predisposição genética associada a estas raças em particular (Ware *and* Hopper 1999; Schultheiss 2004). No caso deste trabalho, a raça mais representada nos animais diagnosticados com HSA no coração foi Pastor Alemão ou cruzado e a segunda mais frequente foi Labrador Retriever ou cruzado. Grande parte dos animais incluídos neste estudo foram identificados como de raça Indeterminada (33%), não sendo possível excluir que parte destes possam corresponder a cruzamentos das raças com maior prevalência que não tenham sido identificados pelo médico veterinário requerente.

Neste trabalho não foi incluído nenhum animal da raça Golden Retriever, que é apontada como uma das raças em que os HSAs são mais frequentes. Este dado pode estar relacionado com o facto deste estudo ter uma amostra populacional relativamente pequena, embora estudos anteriores realizados em Portugal sobre HSAs esplénicos tenham obtido também uma percentagem mais baixa do que seria espectável de animais analisados desta raça (Sousa 2012; Santos 2018).

A baixa prevalência deste tipo de tumor em Golden Retrievers poderia ser justificada por uma prevalência menor desta raça na região de Lisboa. Este não parece ser o caso, uma vez que vários trabalhos que analisaram a casuística de consultas em clínicas na região de Lisboa constataram que Golden Retriever é uma das raças mais representadas (Duarte 2015; Nunes 2018). Um estudo realizado sobre neoplasias analisadas no laboratório de anatomia patológica da FMV (Salvado 2010), revelou ainda que Golden Retriever é uma das raças com maior número de neoplasias analisadas deste laboratório.

A escassez de Golden Retriever neste estudo pode ainda ser justificada pela presença de uma linhagem de cães desta raça na região de Lisboa que não tem a predisposição genética constatada noutras regiões. No entanto, esta é apenas uma hipótese, seriam necessários mais estudos sobre este tema.

Relativamente à idade dos canídeos identificados com HSA cardíaco neste estudo, todos eles tinham idades compreendidas entre os 6 e os 15 anos, sendo a média das idades correspondente a 10 anos. Estes dados corroboram a literatura, que defende uma prevalência maior de HSA em animais entre os 7 e 15 anos de idade (Ware *and* Hopper 1999; Ware *and* Ward 2019). A maioria dos estudos de prevalência deste tumor indica idades médias de cerca de 10 anos (Brown *et al.* 1985; Boston *et al.* 2011; Yamamoto *et al.* 2013).

Os dados relativos à causa de morte dos animais revelaram uma maioria de mortes consequentes a episódios de tamponamento cardíaco. A segunda causa de morte mais frequente foi derivada de hemorragia de metástases. Por fim, a causa de morte menos frequente, neste estudo, foi por eutanásia. Os HSAs são a causa principal de derrame pericárdico, sendo três vezes mais comum do que a segunda causa mais frequente deste tipo de derrame (idiopático) (Tobias *and* McNiel 2008). Os derrames pericárdicos podem acumular líquido de tal forma que impedem o movimento normal do coração, podendo resultar no tamponamento cardíaco, colapso e morte do animal (Ware *and* Ward 2019), o que aconteceu na maioria dos animais analisados. Este tipo de tumor resulta com alguma frequência na rotura de massas, tanto principais como metastáticas (Robinson WF *and* Robinson NA 2016; Santos 2018), o que aconteceu em 6 animais. A literatura defende que a

principal causa de morte em animais com HSA é a rotura de lesões primárias ou secundárias desta neoplasia, o que mais uma vez se confirma (Robinson WF *and* Robinson NA 2016). A eutanásia realizada em três dos canídeos observados foi provavelmente motivada pelos sinais clínicos exuberantes demonstrados pelos pacientes e pela pouca perspectiva de tratamento de animais com presença de metástases.

A localização dos HSAs no coração mais frequentemente referida na bibliografia é aurícula direita, o átrio direito e muito raramente o átrio ou ventrículo esquerdos (Yamamoto *et al.* 2013). Neste estudo, os dados registados pelos anatomopatologistas dos laboratórios ou pelos médicos veterinários requerentes, relativamente à localização das massas analisadas, revelaram que a grande maioria dos casos descritos se situavam na aurícula ou átrio direito, com apenas 6% dos casos na transição atrioventricular direita e 3% no átrio esquerdo, o que, mais uma vez, corrobora a bibliografia.

Tal como referido anteriormente, os HSAs metastizam por via hematogénica, numa fase precoce da doença, afetando principalmente os pulmões, o baço e o fígado (Yamamoto *et al.* 2013). Dos animais sujeitos a análise neste trabalho, cerca de 76% apresentaram lesões metastáticas, o que se aproxima da percentagem de 80% reportada por Thamm (2013). Os principais locais de metastização foram os pulmões, seguidos do fígado e do baço, o que corresponde ao esperado. Outros dos locais afetados com lesões metastáticas foram os rins, a tiroide, o SNC, o epíplon, o intestino, os ventrículos, o pericárdio, o mediastino, as adrenais, a pleura, a pele e os linfonodos. A maioria dos locais em que foram identificadas lesões metastáticas foram previamente descritos na literatura (Kitchell 2008; Yamamoto *et al.* 2013), exceção feita para o caso da tiroide, do epíplon, do mediastino e da pleura. Dado que a metastização desta neoplasia ocorre por via hematogénica, ou seja, com presença de células neoplásicas na corrente sanguínea, essas células podem fixar-se e multiplicar-se, em vários locais do corpo (Wong *and* Hynes 2006). O facto da maioria dos animais representados neste estudo terem metástases à distância em mais do que um local é compatível com a disseminação hematogénica de células do tumor (Morris *and* Dobson 2001; Wong *and* Hynes 2006; Clifford *and* Lorimier 2017). Deve, também, ser assinalado que os animais com lesões secundárias no epíplon tinham lesões na cavidade abdominal (nomeadamente no baço) que roturaram e podem ter libertado células neoplásicas na cavidade (Morris *and* Dobson 2001; Clifford *and* Lorimier 2017).

Finalmente, em relação aos sinais clínicos, uma grande percentagem dos animais analisados no presente estudo faleceu repentinamente, sem sinais clínicos específicos anteriores à sua morte. Este acontecimento é muito comum, nomeadamente devido a

sangramento da massa para o pericárdio e consequente tamponamento cardíaco ou por arritmia (Morris *and* Dobson 2001; Clifford *and* Lorimier 2017).

Outros dos sinais clínicos reportados neste estudo foram prostração, mucosas pálidas, intolerância ao exercício, dispneia, tosse, anorexia, sinais gastrointestinais, hipersíaliva, sinais neurológicos, perda de peso, desmaio, pulso discordante e taquicardia. A maioria destes sinais clínicos são consequência de falência cardíaca direita frequentemente provocada pelo tumor (White *and* Lascelles 2011; Clifford *and* Lorimier 2017; Ware *and* Ward 2019). É de referir que grande percentagem dos sinais clínicos referidos são bastante inespecíficos, o que prejudica o diagnóstico por parte do médico veterinário (Neves 2017). Alguns dos sinais clínicos reportados são provavelmente associados não à neoplasia principal, mas sim às lesões secundárias, como é o caso dos sinais neurológicos em animais com metástases no SNC.

5. Conclusão

Os hemangiossarcomas, tumores cardíacos mais frequentes nos canídeos, são caracterizados pelo seu elevado grau de malignidade, provocando normalmente a morte do animal.

O facto deste tumor raramente provocar sintomatologia específica leva a que o diagnóstico seja realizado numa fase tardia, habitualmente em contexto de urgência ou de necrópsia. Os sinais clínicos mais frequentemente observados são consequentes a falência cardíaca direita, resultante da disfunção hemodinâmica provocada pela presença da massa, normalmente no átrio ou aurícula direita, sendo frequente a morte súbita associada a este quadro. Os pacientes podem também surgir em choque hemorrágico derivado da rotura de massas principais ou metastáticas, o que provoca frequentemente a morte dos indivíduos.

Atualmente, estão disponíveis vários tipos de abordagem a esta neoplasia. A abordagem cirúrgica consiste normalmente na remoção da massa através da amputação da aurícula direita. Este procedimento nem sempre é realizável, dependendo muito da localização e conformação da massa, exigindo também um elevado grau de experiência do cirurgião. Associada à extirpação da massa é normalmente realizada a pericardiectomia de forma a evitar episódios de tamponamento cardíaco. A abordagem médica também é possível, sendo a quimioterapia a mais consensual, baseando-se na administração de doxorrubicina associada ou não a outros fármacos quimioterápicos. Estão ainda em fase de estudo vários agentes que podem ser utilizados complementarmente, sendo os mais promissores os L-MTP-PE, os inibidores da angiogénese e os inibidores das metaloproteinases de matriz.

Todas as opções de tratamento são tanto mais eficazes quanto mais precoce for o diagnóstico. Por esse motivo o diagnóstico antecipado desta neoplasia é muito importante para o aumento da sobrevivência destes pacientes, uma vez que a metastização precoce que caracteriza os HSAs prejudica em muito o sucesso terapêutico e o prognóstico do canídeo. Para tal, seria necessária uma sensibilização dos médicos veterinários e de todos os tutores, em particular os tutores de cães de raças com maior tendência para este tipo de tumor, para a realização de ecocardiogramas de rotina para pesquisa de massas cardíacas a partir dos 7 anos, idade a partir da qual a prevalência do tumor é maior.

O caso clínico descrito neste trabalho espelha a dificuldade e a reduzida taxa de sucesso no tratamento desta neoplasia, uma vez que apesar do sucesso cirúrgico imediato culminou num desfecho fatal ao fim de cerca de um mês.

O estudo retrospectivo realizado no âmbito desta tese, na sua globalidade corroborou as conclusões apresentadas pela maioria da bibliografia sobre o tema, o que indica que os dados referentes aos dois laboratórios na zona de Lisboa não contrastam grandemente com

os dados mundiais, apesar da amostra relativamente pequena apresentada neste trabalho. O resultado mais contrastante do estudo realizado é a ausência de casos na raça Golden Retriever.

A falta de literatura em língua portuguesa sobre este tema, levou-nos a pensar que a realização deste trabalho pode contribuir para a realização de futuros estudos relativos a este tema. Seria ainda interessante a realização de estudos prospetivos de forma a permitir a criação de *guidelines* para o diagnóstico e tratamento de HSAs, no entanto a pouca casuística inerente a este tipo de tumor prejudica a realização deste tipo de estudo.

O estágio que resultou na redação desta dissertação de mestrado foi uma oportunidade de maior proximidade com a clínica de pequenos animais, o que no contexto de pandemia foi mais desafiante para mim, enquanto estudante, em particular com a área de cirurgia pela qual nutro especial interesse. A abordagem prática inerente a este estágio permitiu-me ter uma perspetiva diferente do que são os conceitos teóricos, muitas vezes direcionados a um contexto hospitalar, que nos são transmitidos ao longo do curso e adaptá-los a um contexto clínico que nos força a priorizar ideias e, por vezes, apela ao nosso lado mais criativo.

Bibliografia

- Arai S, Milley EP, Lichtenberger J, Savidge C, Lawrence J, Côté E. 2019. Metastatic Cardiac Hemangiosarcoma in a 6 Year Old Wheaten Terrier Mix. *Veterinary Sciences*. 6(3): 65
- Aronsohn M. 1985. Cardiac hemangiosarcoma in the dog: a review of 38 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 187(9): 922-6
- Batschinski K, Nobre A, Vargas-Mendez E, Tedardi MV, Cirillo J, Cestari G, Ubukata R, Dagli MLZ. 2018. Canine visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005–2014). *The Canadian Veterinary Journal*. 59(9): 967–972.
- Boddy KN, Sleeper MM, Sammarco CD, Weisse C, Ghods S, Litt HI. 2011. Cardiac magnetic resonance in the differentiation of neoplastic and nonneoplastic pericardial effusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5): 1003-1009
- Borden EC. 2019. Interferons α and β in cancer: therapeutic opportunities from new insights. *Natures Reviews Drug Discovery*, 18: 219-234
- Boston SE, Higginson G, Monteith G. 2011. Concurrent splenic and right atrial mass at presentation in dogs with HSA: a retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(5): 336-41
- Bray JP, Munday JS. 2020. Thalidomide Reduces Vascular Endothelial Growth Factor Immunostaining in Canine Splenic Hemangiosarcoma. *Veterinary Sciences*, 7(2): 67
- Brisson BA, Holmberg DL. 2001. Use of pericardial patch graft reconstruction of the right atrium for treatment of hemangiosarcoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 218(5): 723-725
- Brown DC, Reetz J. 2012. Single Agent Polysaccharopeptide Delays Metastases and Improves Survival in Naturally Occurring Hemangiosarcoma. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012: 384301
- Brown NO. 1985. Hemangiosarcomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 15(3): 569–575.
- Brown NO, Patnaik AK, Mac Ewen. 1985. Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 186(1): 56-8
- Budsberg SC, Torres BT, Kleine SA, Sandberg GS, Berjeski AK. 2018. Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 252(2): 427-432
- Chun R, Kellihan HB, Henik RA, Stepien RL. 2010. Comparison of plasma cardiac troponin I concentrations among dogs with cardiac hemangiosarcoma, noncardiac hemangiosarcoma, other neoplasms, and pericardial effusion of nonhemangiosarcoma origin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(7): 806–811.
- Clifford CA, Lorimier LP. 2017. Hemangiosarcoma. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th edition. Missouri: Elsevier. P. 5062-5084
- Clifford CA, Mackin AJ, Henry CJ. 2000. Treatment of Canine Hemangiosarcoma: 2000 and Beyond. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 14(5): 479–485.

Davis M, Bracker K. 2016. Retrospective Study of 122 Dogs That Were Treated with the Antifibrinolytic Drug Aminocaproic Acid: 2010–2012. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(3): 144–148.

Dervisis NG, Dominguez PA, Newman RG, Cadile CD, Kitchell BE. 2011. Treatment with DAV for advanced-stage hemangiosarcoma. *Journal of the America Animal Hospital Association*, 47(3): 170-178

Duarte RSP. 2015. Estenose da Pulmonar em Canídeos: Revisão Bibliográfica a Propósito de Estudo Retrospetivo de 25 Casos Clínicos [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV- Universidade de Lisboa

Gardner HL, London CA, Portela RA, Nguyen S, Rosenberg MP, Klein MK, Clifford C, Thamm DH, Vail DM, Bergman P, Crawford-Jakubiak M, Henry C, Locke J, Garrett LD. 2015. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Veterinary Research*. 11(1): 131-140

Getty R. 1981. Generalidades sobre o coração e os vasos sanguíneos. In: Sisson/ Grossman Anatomia dos Animais Domésticos. 1ª edição em português, 5ª edição original. Rio de Janeiro: Interamericana. Volume 1, p. 153-162.

Giorgi M, Del Carlo S, Saccomanni G, Lebkowska-Wieruszewska B, Kowalski CJ. 2009. Pharmacokinetic and urine profile of tramadol and its major metabolites following oral immediate release capsules administration in dogs. *Veterinary research communications*. 33(8): 875:885

Ghoshal NG. 1981. Coração e Artérias do Carnívoro. In: Sisson/ Grossman Anatomia dos Animais Domésticos. 1ª edição em português, 5ª edição original. Rio de Janeiro: Interamericana. Volume 2, p. 1497-1550.

Grubb T, Lobprise H. 2020. Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). *Veterinary Medicine and Science*. 6(2): 209-217

Hammer AS, Couto CG, Filppi J, Getzy D, Shank K. 1991. Efficacy and Toxicity of VAC Chemotherapy (Vincristine, Doxorubicin, and Cyclophosphamide) in Dogs with Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 5(3): 160-166

Jimenez TEP, Mealey KL, Grubb TL, Greene SA, Court MH. 2016. Tramadol metabolism to O-desmethyl tramadol (M₁) and N-desmethyl tramadol (M₂) by dog liver microsomes: Species comparison and identification of responsible canine cytochrome P-450s (CYPs). *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 44(12): 1963-1972

Junqueira LC, Carneiro J. 2013. Sistema Circulatório. In: Histologia Básica Texto & Atlas. 12ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. p. 212-215.

Kitchell BE. 2008. Advances in Hemangiosarcoma Treatment. In: World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2008. Center for Comparative Oncology: Michigan State University; [acedido 2020 fev 07]. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11268&catId=32732&id=3866584>

Kögel B, Terlinden R, Schneider J. 2014. Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 41(3):297-304

Konduri V, Halpert MM, Baig YC, Coronado R, Rodgers JR, Levitt JM, Cerroni B, Piscoya S, Wilson N, DiBernardi L, Omarbekov Z, Seelhoff L, Ravi V, Douglass L, Decker WK. 2019. Dendritic cell vaccination plus low-dose doxorubicin for the treatment of spontaneous canine hemangiosarcoma. *Cancer Gene Therapy*. 26(9): 282-291.

Kudnig ST, Monnet E. 2012. Cardiovascular System. In: Kudnig ST, Séguin B, editors. *Veterinary Surgical Oncology*. First Edition. West Sussex: Wiley-Blackwell. p.329-334.

Lamerato-Kozicki AR, Helm KM, Jubala CM, Cutte GC, Modiano JF. 2006. Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. *Experimental hematology*. 34(7) 870-878

Lucroy MD, Clauson RM, Suckow MA, El-Tayyeb F, Kalinauskas A. 2020. Evaluation of an autologous cancer vaccine for the treatment of metastatic canine hemangiosarcoma: a preliminary study. *BMC Veterinary Research*. 16(1) 447-459

MacPhail CM. 2013. Surgery of the Cardiovascular System. In: Fossum TW, editor. *Small Animal Surgery*. Fourth edition. Missouri: Elsevier. p 856-868; 889-898.

Merhavi N, Atamna R, Peery D, Ohad DG, Yudelevitch S. 2019. Case report: Cardiac auricular hemangiosarcoma resection in a dog. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 74(2): 88-92.

Mitchell L, Thamm DH, Biller BJ. 2012. Clinical and Immunomodulatory Effects of Toleranib Combined with Low-Dose Cyclophosphamide in Dogs with Cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26:355-362

Morimoto Y. 2015. Regional anesthesia for thoracic surgery. *Anesthesia, Pain & Intensive Care*. 19(3):352-356

Morris J, Dobson J. 2001. Miscellaneous tumours. In: *Small Animal Oncology*. Oxford: Blackwell Science. p.266-270.

Mullin CM, Arkans MA, Sammarco CD, Vail DM, Britton BM, Vickery KR, Risbon RE, Lachowicz J, Burgess KE, Manley CA, Clifford CA. 2014. Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*. 14(1): 171-183

Mullin C, Clifford CA. 2019. Histiocytic Sarcoma and Hemangiosarcoma Update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 49(5):855-879

Neves FA. 2017. *Estudo de Tumores Cardíacos Caninos [dissertação de mestrado]*. Lisboa: FMV- Universidade de Lisboa

Nolan MW, Arkans MM, LaVine D, DeFrancesco T, Myers JA, Griffith EH, Posner LP, Keene BW, Tou SP, Gieger TL. 2017. Pilot study to determine the feasibility of radiation therapy for dogs with right atrial masses and hemorrhagic pericardial effusion. *Journal of Veterinary Cardiology*. 19(2): 132–143.

Nunes MMM. 2018. *Dilatação Cardíaca em Cão e Gato [dissertação de mestrado]*. Lisboa: FMV- Universidade de Lisboa

Pedro B, Linney C, Navarro-Cubas X, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Gelzer AR, Kraus MS. 2015. Cytological diagnosis of cardiac masses with ultrasound guided fine needle aspirates. *Journal of Veterinary Cardiology*. 18:47-56

Ployart S, Libermann S, Doran I, Bomassi E, Monnet E. 2013. Thoracoscopic resection of right auricular masses in dogs: 9 cases (2003–2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 242(2):237-241

Porciello F. 2007. Cardiac Tumors and Other "Mass" Lesions. In: *Echocardiography in the Dog, Cat, and Horse [Internet]*. 2nd Edition. California: Veterinary Information Network (VIN); [updated 2020 jan 1; accessed 2021 mar 1]. <https://www.vin.com/doc/?id=3866788&pid=11229>

Portela DA, Romano M, Otero PE. 2019. Locoregional Anesthesia of the Thoracic Limbs and Thorax in Small Animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.* 49(6): 1063-1083

Read K, Khatun M, Murphy H. 2019. Comparison of transdermal fentanyl and oral tramadol for lateral thoracotomy in dogs: cardiovascular and behavioural data. *Veterinary anaesthesia and analgesia.* 46(1): 116-125

Rishniw M. 2004. Cardiac Neoplasia [Internet]: *Vincyclopedia of Diseases*; (updated 2017 jul 24; accessed 2021 fev 16]. <https://www.vin.com/Members/Associate/Associate.plx?from=GetDzInfo&DiseaseId=60&pid=607>

Robinson WF, Robinson NA. 2016. Cardiovascular System. In: Grant Maxie M, editor. *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic.* Sixth edition. Missouri: Elsevier. Volume 3, p 2-25; 52-53; 98-101.

Salvado, ISS. 2010. Estudo Retrospetivo das Neoplasias em Canídeos e Felídeos Domésticos, Analisadas pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, no Período Compreendido entre 2000 e 2009 [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV- Universidade de Lisboa

Santos IIP. 2018. Associação entre Parâmetros Eritrocitários e Prognóstico de Hemangiossarcoma Esplénico no Cão [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV- Universidade de Lisboa

Schultheiss PC. 2004. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 16(6):522–526

Shaw SP, Rozanski EA, Rush JE. 2004. Cardiac Troponins I and T in Dogs with Pericardial Effusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 18(3): 322–324.

Smith KA, Miller LM, Biller DS. 1992. Detection of right atrial hemangiosarcoma using nonselective angiocardigraphy in a dog. *The Canadian Veterinary Journal.* 33(10): 673–675

Sousa J. 2012. Esplenopatias Cirúrgicas em Cães, Estudo Retrospetivo num Hospital de Referência na Área da Grande Lisboa [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV- Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Sorenmo K, Duda L, Barber L, Cronin K, Sammarco C, Osborne A, Goldschmidt M, Shofer F. 2000. Canine Hemangiosarcoma Treated with Standard Chemotherapy and Minocycline. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 14(4): 395–398.

Thamm DH. 2013. Miscellaneous tumours. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.* Fifth edition. Missouri: Elsevier. p 679-688

Tobias AH, McNiel EA. 2008. Pericardial disorders and cardiac tumors. In: Tilley LP, Smith FWK, Oyama MA, Sleeper MM, editors. *Manual of Canine and Feline Cardiology.* 4th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. p. 200–214.

Vail DM, MacEwen EG, Kurzman ID, Dubielzig RR, Helfand SC, Kisseberth WC, London CA, Obradovich JE, Madewell BR, Rodriguez CO, Fidel J, Susaneck S, Rosenberg M. 1995. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in the dog: A randomized multi-institutional clinical trial. *Clinical Cancer Research.* 1:1165–1170.

Valli VE, Bienzle D, Meuten DJ, Linder KE. 2017. In: Meuten DJ, editor. Tumors of the Hemolymphatic System. In: Tumors in Domestic Animals. 5th edition. Iowa: Wiley Blackwell. p. 203-321

Ware WA, Hopper DL. 1999. Cardiac Tumors in Dogs:1982-1995. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(2):95-103

Ware WA, Ward JL. 2019. Pericardial Disease and Cardiac Tumors. In: Nelson RW, Couto CG, editors. *Small Animal Internal Medicine*. 6th edition. Missouri: Elsevier. p. 174-189

Waters DJ, Caywood DD, Hayden DW, Klausner JS. 1988. Metastatic pattern in dogs with splenic haemangiosarcoma: Clinical implication. *Journal of Small Animal Practice*. 29(12): 805-814

Weisse C, Soares N, Beal MW, Steffey MA, Drobatz KJ, Henry CJ. (2005). Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(4): 575–579.

White RN, Lascelles BDX. 2011. Tumors of the respiratory system and thoracic cavity. In: Dobson JM, Lascelles BDX, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Third edition. Gloucester: BSAVA. p. 278-280.

Winer A, Adams S, Mignatti P. 2018. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures into Future Successes. *Molecular Cancer Therapeutics*, 17(6): 1147–1155

Wong SY, Hynes RO. 2006. Lymphatic or Hematogenous Dissemination: How Does a Metastatic Tumor Cell Decide?. *Cell Cycle Journal*, 5(8): 812-817

Yamamoto S, Hoshi K, Hirakawa A, Chimura S, Kobayashi M, Machida N. 2013. Epidemiological, Clinical and Pathological Features of Primary Cardiac Hemangiosarcoma in Dogs: A Review of 51 Cases. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 75(11): 1433–1441.

Yamazaki H, Tanaka T, Mie K, Nishida H, Miura N, Akiyoshi H. 2020. Assessment of postoperative adjuvant treatment using toceranib phosphate against adenocarcinoma in dogs. 34(4): 1272-1281

Anexos

Anexo I: Relatório de Histopatologia referente ao caso clínico apresentado



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA LABORATÓRIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Relatório de Análise Histológica NºH0750/20

Data de entrega: 16/10/2020

Clínica: Benavet – Clínica Veterinária, Lda.		M.V. Responsável: Sales Luís	
Nome:		Proprietário	
Espécie: Canina	Idade: 6 anos	Sexo: Fêmea	Raça: Sem raça definida

MATERIAL RECEBIDO: Massa do Apex do Átrio direito.

Relatório Microscópico:

Os fragmentos tecidulares enviados exibem neoplasia sarcomatosa com origem vascular caracterizada pela formação de estruturas vasculares aberrantes associadas a extensas áreas de hemorragia.

A neoplasia invade o tecido adiposo adjacente.

Diagnóstico: Hemangiossarcoma da parede do átrio direito.

Recomendações:

O Patologista,

Hugo Pissarra
22/10/2020

Anexo II: Tabela referente a todos os animais com HSA analisados no estudo retrospectivo

Animal	Fonte	Sexo	Idade	Raça	Análise	Causa de morte	Localização tumor	Metastização	Sinais Clínicos
1	FMV	♂	8	x Schnauzer	Necrópsia	Hemorragia metastática	Aurícula direita	Pulmões; Fígado	Desconhecidos
2	FMV	♂	11	Indeterminado	Histopatologia	Desconhecida	Átrio direito	Desconhecido	Desconhecidos
3	FMV	♂	7	Pastor Alemão	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Pulmões	Morte súbita
4	FMV	♂	7	Indeterminado	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Pulmões; Fígado	Morte súbita
5	FMV	♀	8	Indeterminado	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Pulmões	Morte súbita; Sinais gastrointestinais
6	FMV	♀	12	Yorkshire Terrier	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Sem sinais de metástases	Desconhecidos
7	FMV	♂	10	Pastor Alemão	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Pulmões	Morte súbita; Prostração
8	FMV	♀	8	Pastor Belga	Necrópsia	Hemorragia metastática	Aurícula direita	Pulmões	Dispneia
9	FMV	♂	11	Podengo	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Átrio direito	Fígado; Baço	Desconhecidos
10	FMV	♀	14	Pitbull	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Pulmões; Fígado; Baço; Rins; Tireoide; Pericárdio	Morte súbita; Prostração; Mucosas pálidas; Intolerância ao exercício

Animal	Fonte	Sexo	Idade	Raça	Análise	Causa de morte	Localização tumor	Metastização	Sinais Clínicos
11	FMV	♂	10	Pastor Alemão	Necrópsia	Hemorragia metastática	Aurícula direita	Baço	Morte súbita; Mucosas pálidas; Hipersialia
12	FMV	♂	10	Cane Corso	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Fígado	Morte súbita
13	FMV	♂	10	Indeterminado	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Sem metástases	Morte súbita
14	FMV	♀	11	Indeterminado	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Pulmões; Baço; Pele	Morte súbita; Prostração; Anorexia
15	FMV	♀	11	Braco Weiner	Necrópsia	Eutanásia	Aurícula direita	Pulmões; Baço; Ventrículo direito; Pleura; Rins; Linfonodos; Adrenais; SNC	Quadro neurológico
16	FMV	♀	9	Indeterminado	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Átrio direito	Pulmões; Fígado	Mucosas pálidas; Pulso discordante; Taquicardia
17	FMV	♂		Pastor Alemão	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Pulmões	Morte súbita
18	FMV	♂	10	Labrador	Necrópsia	Hemorragia metastática	Aurícula direita	Pulmões; Fígado; Baço; Tireoide	Prostração; Intolerância ao exercício; Tosse; Anorexia; Perda de peso

Animal	Fonte	Sexo	Idade	Raça	Análise	Causa de morte	Localização tumor	Metastização	Sinais Clínicos
19	FMV	♂	11	Labrador	Citologia	Desconhecida	Transição atrioventricular direita	Desconhecido	Desconhecidos
20	FMV	♀	6	x Labrador	Histopatologia	Eutanásia	Aurícula direita	Pulmões	Prostração; Mucosas pálidas; Desmaio; Dispneia
21	INIAV	♂	10	Pastor Alemão	Necrópsia	Eutanásia	Aurícula esquerda	Pulmões; Fígado; Rim; Intestino; SNC	Desconhecidos
22	INIAV	♂	10	Border Colie	Necrópsia	Desconhecida	Átrio direito	Pulmões; Baço; Fígado	Desconhecidos
23	INIAV	♂	9	Indeterminado	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Desconhecido	Desconhecidos
24	INIAV	♂	14	x Pastor Alemão	Necrópsia	Desconhecida	Aurícula direita	Pulmões; Ventrículo esquerdo; Fígado; Baço; Rins; Intestino	Desconhecidos
25	INIAV	♀	10	Indeterminado	Necrópsia	Hemorragia metastática	Aurícula direita	Pulmões; Rins; Epíplon; Baço; Fígado	Desconhecidos
26	INIAV	♂	15	Indeterminado	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Transição atrioventricular direita	Desconhecido	Desconhecidos
27	INIAV	♀	11	Indeterminado	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Pulmões; Fígado; Baço	Desconhecidos

Animal	Fonte	Sexo	Idade	Raça	Análise	Causa de morte	Localização tumor	Metastização	Sinais Clínicos
28	INIAV	♂	9	Pastor Alemão	Necrópsia	Hemorragia metastática	Aurícula direita	Mediastino; Epíplon; Baço	Desconhecidos
29	INIAV	♂	8	Pastor Alemão	Necrópsia	Desconhecida	Aurícula direita	Pulmões; Baço; Intestino; Fígado	Desconhecidos
30	INIAV	♂	8	Pastor Alemão	Necrópsia	Tamponamento cardíaco	Aurícula direita	Desconhecido	Desconhecidos

Anexo III: Tabela referente a todos os animais com tumores cardíacos não correspondentes a HSA analisados no estudo retrospectivo

Animal	Fonte	Sexo	Idade	Raça	Localização tumor	Diagnóstico
A	FMV	Macho	6	Pastor Alemão	Base do coração	Mesotelioma
B	FMV	Fêmea	10	Indeterminado	Átrio direito	Quemodectoma
C	FMV	Macho	7	Pastor Alemão	Junto ao pericárdio	Mesotelioma
D	INIAV	Fêmea	12	Indeterminado	Base do coração	Quemodectoma
E	INIAV	Macho	12	Cocker Spaniel	Ventrículo direito	Linfoma
F	INIAV	Fêmea	17	Indeterminado	Base do coração	Quemodectoma
G	INIAV	Fêmea	13	Indeterminado	Disseminado no miocárdio	Sarcoma indiferenciado